

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU  
**Barbiturisme aigu**  
et de  
**SON TRAITEMENT**

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement le jeudi 10 Janvier 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**GINZBURG (Chaïm)**

né le 26 Juin 1905, à Vilno (Pologne)

|                          |   |                                |            |
|--------------------------|---|--------------------------------|------------|
| Examineurs de la Thèse : | { | MM. PERRIN, Professeur . . . . | Président. |
|                          |   | ETIENNE, Professeur . . . .    | Juges.     |
|                          |   | ROBERT, Professeur . . . .     |            |
|                          |   | ABEL, Agrégé . . . . .         |            |

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées  
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS  
28, Rue de Solignac

1935







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU  
**Barbiturisme aigu**

et de  
**SON TRAITEMENT**

**THÈSE**

présentée et soutenue publiquement le jeudi 10 Janvier 1935

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**GINZBURG (Chaïm)**

né le 26 Juin 1905, à Vilno (Pologne)

|                          |   |                                |            |
|--------------------------|---|--------------------------------|------------|
| Examineurs de la Thèse : | { | MM. PERRIN, Professeur . . . . | Président. |
|                          |   | ETIENNE, Professeur . . . .    | Juges.     |
|                          |   | ROBERT, Professeur . . . .     |            |
|                          |   | ABEL, Agrégé . . . . .         |            |

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées  
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY  
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS  
28, Rue de Solignac

1935

*Doyen:* M. L. SPILLMANN, O  $\star$ , I  $\odot$

*Professeurs honoraires:* MM. NICOLAS,  $\star$ , I  $\odot$

WEISS, O  $\star$ , I  $\odot$ ; BOUIN, O  $\star$ , I  $\odot$

ANCEL,  $\star$ , I  $\odot$ ; GARNIER,  $\star$ , I  $\odot$ ; MACÉ,  $\star$ , I  $\odot$ ; P. PARISOT, O  $\star$ , I  $\odot$

DUFOUR,  $\star$ , I  $\odot$ ; THIRY,  $\star$ , I  $\odot$

## PROFESSEURS:

|                                                  |                                                |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Anatomie pathologique .....                      | M. HOCHÉ, O $\star$ , I $\odot$ .              |
| Clinique médicale .....                          | M. ETIENNE, O $\star$ , I $\odot$ .            |
| Clinique des maladies syphilit. et cutanées..    | M. L. SPILLMANN, O $\star$ , I $\odot$ .       |
| Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie. | M. FRELICH, $\star$ , I $\odot$ .              |
| Physiologie .....                                | M. LAMBERT, $\star$ , I $\odot$ .              |
| Clinique obstétricale et Accouchements....       | M. FRUHNSHOLZ, O $\star$ , I $\odot$ .         |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....          | M. JACQUES, $\star$ , I $\odot$ .              |
| Clinique de chirurgie urinaire.....              | M. P. ANDRÉ, $\star$ , I $\odot$ .             |
| Histologie .....                                 | M. COLLIN, $\star$ , I $\odot$ .               |
| Anatomie descriptive .....                       | M. LUCIEN, $\star$ , I $\odot$ .               |
| Clinique chirurgicale .....                      | M. G. MICHEL, $\star$ , I $\odot$ .            |
| Clinique médicale .....                          | M. RICHON, $\star$ , I $\odot$ .               |
| Chimie médicale .....                            | M. ROBERT, $\star$ , I $\odot$ .               |
| Thérapeutique .....                              | M. PERRIN, $\star$ , I $\odot$ .               |
| Hygiène et médecine préventive.....              | M. J. PARISOT, C $\star$ , I $\odot$ .         |
| Clinique chirurgicale .....                      | M. HAMANT, $\star$ , I $\odot$ .               |
| Clinique ophtalmologique .....                   | M. P. JEANDELIZE, $\star$ , I $\odot$ .        |
| Hydrologie .....                                 | M. SANTENOISE, $\star$ , A $\odot$ , $\star$ . |
| Clinique des maladies des enfants.....           | M. L. CAUSSADE, $\star$ , I $\odot$ .          |
| Bactériologie .....                              | M. DE LAVERGNE, $\star$ , I $\odot$            |
| Professeurs sans chaire.....                     | M. JOB, $\star$ , I $\odot$ .                  |
|                                                  | M. WATRIN, $\star$ , I $\odot$ .               |

## CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

|                                          |                                                     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Clinique des maladies tuberculeuses..... | M. PERRIN, $\star$ , I $\odot$ , professeur.        |
| Pathologie générale.....                 | M. P. SIMONIN, I $\odot$ , agrégé.                  |
| Clinique gynécologique.....              | M. SIMONIN, I $\odot$ , agrégé.                     |
| Pathologie externe.....                  | M. A. BINET, $\star$ , I $\odot$ , agrégé libre.    |
| Clinique des maladies contagieuses.....  | M. GUILLEMIN, A $\odot$ , agrégé.                   |
| Propédeutique dermatologique.....        | M. DE LAVERGNE, $\star$ , I $\odot$ , professeur    |
| Médecine opératoire .....                | M. WATRIN, $\star$ , I $\odot$ . Pr. s. chaire.     |
| Electrothérapie et radiologie .....      | M. BARTHÉLEMY, $\star$ , I $\odot$ , agr. libre.    |
| Accouchements (cours théorique) .....    | M. G. LAMY, $\star$ , I $\odot$ , ag. 1., ch. de c. |
| Obstétrique .....                        | M. JOB, $\star$ , I $\odot$ . Pr. sans chaire.      |
| Clinique propédeutique médicale .....    | M. VERMELIN, $\star$ , A $\odot$ , agrégé.          |
| Pathologie interne .....                 | M. DROUET, A $\odot$ . agrégé.                      |
| Anatomie et médecine légale.....         | M. ABEL, $\star$ , A $\odot$ , agrégé.              |
| Clinique des maladies mentales.....      | M. MUTEL, $\star$ , I $\odot$ , agrégé.             |
| Education physique (1).....              | M. HAMEL, $\star$ , docteur.                        |
| Physiologie du travail.....              | M. L. MERKLEN, A $\odot$ , agrégé.                  |
| Clinique neurologique (1).....           | M. L. MERKLEN, A $\odot$ , agrégé.                  |
| Propédeutique O.-R.-L. (1).....          | M. MICHON, docteur,                                 |
| Parasitologie .....                      | M. AUBRIOT, docteur.                                |
|                                          | M. DOMBRAY, docteur,                                |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE:

|                                  |                         |                       |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| MM. MUTEL, $\star$ , I $\odot$ . | MM. DROUET, A $\odot$ . | MM. CHALNOT.          |
| VERMELIN, $\star$ , A $\odot$    | SIMONIN, A $\odot$ .    | WOLFF.                |
| GUILLEMIN, A $\odot$ .           | MERKLEN, A $\odot$ .    | POURSINES.            |
| ABEL, $\star$ , A $\odot$ .      | FLORENTIN.              | MELNOTTE, O $\star$ . |
|                                  | BODART.                 |                       |

## AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS,  $\star$ , I  $\odot$ ; S. REMY, I  $\odot$ ; BUSQUET, I  $\odot$ ;  
M. FAIRISSE, I  $\odot$ ; BINET,  $\star$ , I  $\odot$ ; BARTHÉLEMY,  $\star$ , I  $\odot$ ; LAMY,  $\star$ , I  $\odot$ .

M. E. TRIBOLET, I  $\odot$ , Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

*La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.*



*A la Mémoire vénérée de mon Père*

*A la Mémoire de mon Beau-Frère*

LE DOCTEUR T.-I. LEVINE

*Victime du devoir professionnel.  
Exemple de dévouement et de conscience  
médicale.*

A MA MÈRE

*En gage de ma filiale affection.*

A MES FRÈRES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

*À mon Président de Thèse*

M. LE PROFESSEUR MAURICE PERRIN

Professeur de Thérapeutique et de Pharmacologie  
Professeur de Clinique des maladies tuberculeuses  
Chevalier de la Légion d'honneur

*À mes Juges:*

M. LE PROFESSEUR ETIENNE

Professeur de Clinique médicale  
Membre correspondant de l'Académie de Médecine  
Officier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR ROBERT

Professeur de Chimie médicale  
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

Chargé du cours de Pathologie interne  
Chevalier de la Légion d'honneur

*À tous mes Maîtres  
de la Faculté de Médecine de Nancy*

## INTRODUCTION

---

*Les questions à l'ordre du jour en pathologie médicale, celles qui font l'objet des communications et des discussions dans nos sociétés de médecine, sont bien à tort appelées maladies à la mode; la plupart du temps, c'est un regain de force ou de fréquence qui leur vaut le triste honneur de ces conseils de guerre modernes. C'est ainsi que depuis un an exactement (octobre 1933), à la suite d'une communication princeps à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, de nombreuses discussions, tant en province que dans la capitale, en France qu'à l'étranger, sont venues nous rappeler, qu'il était un suicide de plus en plus à la mode: le suicide par les barbituriques.*

*Les termes de suicide et de mode s'associent mal dans notre esprit, à peine y voyons-nous quelque relation « sociologique », DURCKEIM n'admet-il pas que la volonté de l'individu pris en particulier n'a aucune influence sur la fréquence globale du suicide, fait uniquement social, inhérent aux Sociétés, comme la mode? Quoiqu'il en soit, nous laisserons délibérément de côté dans ce travail les causes générales du suicide, d'ordre économique, moral et psychologique; envisageons plutôt les raisons du choix d'un tel poison.*

*De nombreux travaux ont été publiés à ce sujet depuis la thèse magistrale d'André TARDIEU en 1924; nos études depuis quelque temps déjà dirigées vers la psychiâtrie, nous permettent, sous le couvert des observations publiées dans notre thèse, d'affirmer que la toxicomanie se trouve quelquefois, plus souvent, qu'on ne le pense, à la base du suicide barbiturique ou barbiturisme aigu.*

*Jusqu'à ces dernières années, on avait refusé aux dérivés de la malonylurée, le pouvoir d'engendrer la toxicomanie; TARDIEU lui-même le déclare nettement: « les sujets qui ingèrent du véronal ne présentent pas cette disposition native qui spécifie la constitution d'ailleurs complexe, dite toxicomaniacale. La recherche du sommeil chez les agrypniques n'est pas une tendance morbide; c'est au contraire l'appétit légitime d'une satisfaction, d'un instinct naturel. Il est physiologique de rechercher le sommeil, alors qu'il est nettement pathologique de se procurer des jouissances voluptueuses dans l'emploi d'un stupéfiant ».*

*Cependant, ceux qui ne dorment pas, qui ne peuvent trouver dans la nuit un repos des fatigues du jour, sont souvent des déséquilibrés, des émotifs, des impulsifs, et l'on comprend facilement, que cet état névropathique héréditaire ou acquis, soit le premier pas vers l'usage, puis vers l'abus des somnifères; comme le dit LOGRE, ces déséquilibrés sont en quelque sorte de la graine de toxicomanes; c'est plutôt une toxicomanie-besoin, qu'une toxicomanie-plaisir, le malade ne peut plus se passer de la drogue,*

cette privation lui est insupportable, il s'énerve, prend peur et l'insomnie réapparaît, impérieuse. Dernièrement, la vue dans une de nos consultations de médecine, d'un jeune homme, intoxiqué chronique par le somnifère qu'il prenait à doses croissantes, toujours inassouvi, et réclamant l'ordonnance d'un produit plus actif, nous confirmait ces notions de toxicomanie barbiturique. Dans le service de notre Maître, M. le Professeur ETIENNE, nous avons relevé de même, le cas d'un prêtre, souffrant de palpitations, de tendances lipothymiques, de bourdonnements d'oreilles, essayant tous les hypnotiques, dont le dial, pour calmer mais en vain une insomnie et une agitation nocturne croissantes.

Le suicide est souvent un aboutissant de ces états psychopathiques, nous en relevons trois cas sur nos huit observations. Dans le premier, il s'agissait d'une jeune foraine (observation VII), habituée aux hypnotiques, qui dans un accès de désespoir, prit dix-huit cachets d'une poudre blanche, dans l'intention « de s'endormir pour toujours » ; dans le second, une jeune fille de 20 ans, grande névropathe (observation I) accoutumée à l'absorption de Véronidia Buisson en ingère une dose heureusement insuffisante à provoquer la mort ; dans le troisième cas, une épileptique (observation III) prenant régulièrement du gardénal à doses quelque temps progressives sans l'avis médical, désespérant de sa guérison, souffrant par ailleurs de déconvenues sentimentales, cherche deux fois de suite dans l'absorption d'une dose mas-

sive du toxique, le sommeil définitif qui mettra un terme à ses souffrances.

Dans le même ordre d'idées, LE GUILLANT, dans sa thèse et dans un article de l'Hygiène Mentale de mars 1930, faits sous la directive de son maître, HEUYER, parcourt la littérature concernant les intoxications aiguës par les barbituriques et s'étonne de ne trouver dans près de la moitié des cas, aucune cause à ces ingestions toxiques, il note que l'usage habituel et excessif des hypnotiques est parfois bien connu, mais que l'hypothèse d'une erreur ou d'un excès chez un toxicomane authentique n'est à tort jamais envisagée. Ce n'est pas le cas évidemment dans nos observations, mais les relations qui lient la toxicomanie au barbiturisme aigu ne sont pas toujours aussi directes, aussi intimes, ce que nous avons remarqué comme tous ceux dont les travaux sont antérieurs aux nôtres; c'est la rareté des cas de suicide par les barbituriques chez ceux qui n'en utilisent pas d'une manière courante, quasi-journalière, et une des principales raisons de la fréquence accrue des suicides par hypnotiques, ne tient pas à la mode pour tel ou tel suicide, mais plutôt au nombre plus grand de ces toxicomanes en herbe.

Il est certain que l'absence de réglementation de la vente de ces produits pharmaceutiques toxiques, joue un rôle considérable dans la fréquence du barbiturisme aigu, nous le verrons plus loin à propos de la prophylaxie; mais ce serait une erreur d'y voir le seul et unique bouc émissaire. Des notions économiques surgissent au premier plan; les difficultés de

plus en plus pénibles du travail journalier, de la vie quotidienne si mouvementée, exigent un repos d'autant plus grand, que l'esprit hyperexcité ne peut le leur fournir; puis viennent les raisons morales, plus profondes, difficiles à saisir, de ceux qui, pour fuir ou oublier les ennuis, les difficultés, réalisent par l'absorption des barbituriques, le suicide d'un instant, d'une nuit.

Sous l'impulsion de notre Maître, M. le Professeur Maurice PERRIN, que nous tenons particulièrement à remercier ici pour son enseignement si pratique et intéressant, pour son amabilité jamais en défaut, ses encouragements et son dévouement pour nous de chaque instant, nous avons conçu l'espoir d'insister en notre thèse sur quelques points obscurs de l'intoxication aiguë barbiturique.

Grâce à l'obligeance de M. le Professeur ETIENNE, nous avons pu recueillir dans son service, toujours pour nous si accueillant, huit observations de ce syndrome; qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments reconnaissants.

Nous remercions également tous nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, pour leur enseignement si profitable, et particulièrement M. le Professeur agrégé ABEL dont les observations nous ont été d'un grand secours.

Nous manquerions au devoir de gratitude, si nous n'adressions à MM. les Docteurs AUBRY, MEIGNANT, qui par leur concours compétent et désintéressé nous ont aidé de leurs conseils, nos plus sincères remerciements.

*Nous avons adopté après plusieurs remaniements le plan suivant pour sa clarté: d'abord un court Historique, où nous insisterons surtout sur l'évolution des idées médicales sur les empoisonnements barbituriques, suivi de l'étude chimique simple de ces dérivés, dans ses rapports avec la toxicité et le pouvoir hypnotique. Puis nous insisterons tout particulièrement sur la fixation nerveuse du toxique.*

*Munis de ces renseignements, nous envisagerons les raisons de la variabilité symptomatique du barbiturisme aigu, les circonstances de son apparition et sa description dans notre Etude Clinique.*

*L'évolution et le pronostic du coma barbiturique nous retiendront quelque temps dans le chapitre suivant; nous passerons enfin en revue les données intéressantes du Diagnostic, pour finir par la Prophylaxie et le Traitement, qui nous retiendront plus longuement.*

---

## CHAPITRE PREMIER

### HISTORIQUE

---

Nous n'avons pas l'intention de relater d'année en année l'histoire de l'intoxication aiguë barbiturique; l'intérêt des choses passées résulte uniquement des conclusions qui en découlent et dans cet ordre d'idées, nous envisagerons trois périodes successives dans les relations du médecin avec les dérivés de la malonylurée.

#### I. — PÉRIODE CHIMIQUE

C'est en 1903 seulement, que deux auteurs allemands, FISCHER et VON MERING, étudiant chimiquement les dérivés par substitution de la malonylurée, découvrirent le pouvoir hypnotique de certains d'entre eux, dont le Véronal. Aussitôt, bienfait des découvertes, ce corps chimique fut appliqué, souvent sans raison, et un peu partout même en dehors de l'Allemagne, dans les cas d'excitation nerveuse, d'insomnie *sine materia*; les résultats en furent d'emblée excellents, mais comme pour tout médicament toxique, le Véronal se montra *la meilleure et la pire des choses*; HOLD en Allemagne, KLARKE en Angleter-

re, puis plus tard VALLON et BESSIÈRE en France, signalent des cas de *Véronalisme*.

Des laboratoires chimiques en activité, sortent, le gardénal en 1912, le dial, puis le somnifène; les médecins vantent leurs succès croissants et parallèlement les hôpitaux se peuplent de leurs victimes.

## II. — PÉRIODE CLINIQUE

Si bien qu'en 1924, TARDIEU, dans une thèse remarquable, se basant sur des travaux antérieurs épars, et sur ses observations personnelles dans les hôpitaux parisiens, jette le cri d'alarme, en signalant au monde médical, la fréquence inouïe et progressive des intoxications barbituriques; il en décrit les prodromes, les symptômes et l'évolution de main de maître et termine en disant : *par sa fréquence rapidement croissante et par sa gravité réelle, l'intoxication aiguë par le véronal, ou les autres dérivés de la malonylurée, est un danger pour notre pays. Des mesures urgentes s'imposent, tendant à réglementer la vente de ces produits.*

Des précisions élargissent bientôt la symptomatologie de cette intoxication; JACQUET signale *la fièvre barbiturique*, son importance diagnostique et pronostique; WALKER et SNOWDEN, les troubles urinaires; PIC, de Lyon, et Auguste MAÎTRE, les altérations hépatiques, et de nombreuses communications à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris et ailleurs, rapportent des cas de complications cutanées, pulmonaires, cardiaques, nerveuses et autres.

Les thérapeutiques, tonocardiaque et déplétive, sont utilisées à outrance; malgré tout, la mortalité est importante, le mal attend un remède.

### III. — PÉRIODE THÉRAPEUTIQUE

En juin 1933, un article enthousiaste du Professeur IDE, de Louvain, dans la *Gazette Médicale de France*, apporte au monde médical, l'antidote des poisons malonyluriques, c'est la strychnine. Se basant sur les travaux expérimentaux américains de HARGARD et GREENBERG, IDE prétend qu'il existe chez l'homme, comme chez l'animal un antidotisme parfait gardénal-strychnine, les observations cliniques qu'il publie sont démonstratives et il va jusqu'à dire que depuis cette découverte, « il ne devrait plus y avoir de mort par le véronal ou le gardénal ». Ces travaux trouvent une consécration éclatante dans l'observation princeps de M<sup>me</sup> BERTRAND-FONTAINE à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en octobre 1933; depuis, il ne se passe pas une semaine sans qu'une publication similaire de guérison quasi miraculeuse ne frappe les yeux du médecin.

Pourtant, les échecs de la strychnothérapie sont signalés bientôt, de plus en plus nombreux par HARTVIER, RIVET, BERNARD, RAMOND; MOREAU publie même dans la *Science Médicale pratique* du 1<sup>er</sup> mars 1934 une mise au point de ce nouveau traitement, dont la posologie nous retiendra plus tard.

De nouveaux médicaments, « spécifiques » eux aussi apparaissent, la coramine, l'alcool; certains

comme FLANDIN, se félicitent de l'emploi simultané de carbogène.

Bien lentement, presque en silence, malheureusement, l'Académie de Médecine, d'autres Sociétés savantes de Paris et les différentes Sociétés de province, s'efforcent de lutter contre les causes initiales du suicide barbiturique, par la réglementation du toxique, nous y insisterons au chapitre de la prophylaxie.

---

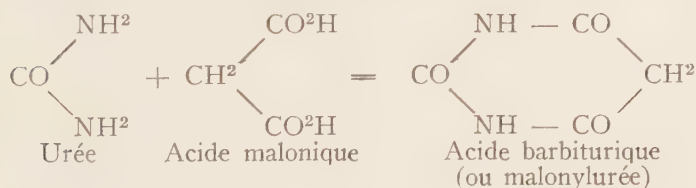
## CHAPITRE II

### ÉTUDE CHIMIQUE ET FIXATION NERVEUSE DES DÉRIVÉS BARBITURIQUES

---

#### I. — LA DÉCOUVERTE DES BARBITURIQUES

Les auteurs allemands THIERFELDER, BAUMANN et KAST avaient remarqué que pour être doué d'un pouvoir hypnogène actif, un médicament doit contenir dans sa formule, simultanément la fonction alcool et la fonction urée. De là de multiples expériences aboutissant aux acides éthylacétique, diéthylacétique, éthylmalonique et diéthylmalonique, dénués de tout pouvoir dormitif, et dont la combinaison avec l'urée donne peu de résultats. La synthèse de l'acide barbiturique devait être la clef de voûte de la fabrication des hypnotiques modernes. Emile FISCHER et VON MERING la réalisaient en 1903 en combinant l'urée et l'acide malonique (homologue de l'acide oxalique, découverte par DESSAIGNE):



suivant la technique suivante : chauffage à 100° d'un mélange d'urée, d'acide malonique et d'oxychlorure de phosphore (GRIMAU).

La substitution de radicaux divers aux deux atomes d'hydrogène de la malonylurée fournit toute une série de composés, hypnogogues, d'autant plus actifs qu'ils renferment plus de groupements alkyls (éthyl, propyl, butyl, allyl, etc.). Le premier composé connu et encore utilisé, fut préparé sur les indications de FISCHER par MERCK de Darmstadt, c'est la *diéthylmalonylurée*, appelée communément *véronal* et encore *barbital* en Amérique.

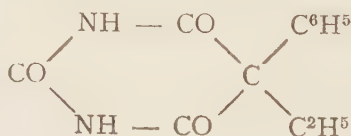
Le nombre des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique s'est démesurément accru, augmente encore maintenant, un des derniers en date est dû au Professeur TIFFENEAU de Paris, c'est le soneryl.

## II. — LES BARBITURIQUES USUELS

De tous ces composés, le Véronal est celui qui a été le plus communément employé, mais à l'heure actuelle un autre dérivé tend à prendre une place prépondérante dans les uréides de cette série : le gardénal ou luminal.

Nous les classerons suivant leur fréquence dans l'intoxication aiguë barbiturique :

1° Le *Gardénal* ou (luminal), phényléthylmalonylurée ou acide phényléthylbarbiturique :



C'est une poudre cristalline, incolore, à saveur un peu amère, à peine soluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool et les alcalis dilués.

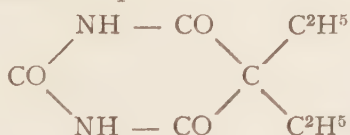
Il a été étudié au point de vue pharmacologique par IMPENS en 1912 et introduit en thérapeutique, la même année, par HAUPTMANN. On l'utilise en France sous la forme d'une spécialité lancée par la Maison Poulenc, en Allemagne c'est le luminal Bayer; il est connu en Europe Centrale sous le nom de Soménal, sous celui de phénylbarbital en Angleterre et en Amérique.

Anti-épileptique remarquable, d'utilisation courante, universelle, le gardénal possède encore des propriétés hypnotiques intéressantes; il provoque un sommeil profond, exempt de rêves, le réveil est agréable, la dose nécessaire est de 0,15 à 0,20 cgr., en se couchant.

G. UNGAR a constaté que le gardénal possède en dehors de son action centrale une influence sur le système vaso-moteur périphérique.

Comme pour le Véronal, il a été possible d'obtenir un gardénal et un luminal sodiques, solubles et par conséquent injectables.

2° Le *Véronal* (ou barbital); diéthylmalonylurée ou acide diéthylbarbiturique:



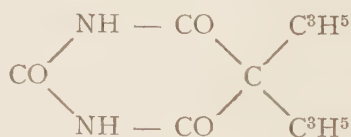
Il se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline, de saveur amère, soluble seulement dans

145 à 150 parties d'eau froide, mais beaucoup plus soluble dans l'eau bouillante, ou additionnée de soude ou d'ammoniaque; se dissout facilement dans l'éther, l'acétone, l'alcool chaud, mais non dans le chloroforme. On le prescrit habituellement à la dose de 0,25 à 1 gramme.

Le sel de sodium du véronal s'obtient facilement; il est doué d'une grande solubilité; c'est le véronal sodique; moins toxique, mais *per os*, n'agissant pas plus rapidement que le véronal lui-même qui produit en moins d'une heure chez l'homme comme chez l'animal un sommeil calme de huit à vingt heures, sans réveil désagréable. Le véritable intérêt du dérivé sodique consiste en l'utilisation de sa solution pour l'injection intraveineuse (0,40 par cm<sup>3</sup>).

Le véronal réussit toujours dans les insomnies nerveuses ou douloureuses; on l'a utilisé à fortes doses, dans le délirium tremens (MOLLER - 1 gramme toutes les trois heures) et chez certains psychopathes (BERENDT) qui n'ont accusé que de la céphalée et des vertiges.

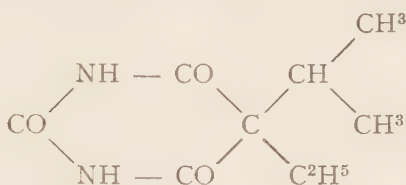
3° Le *dial*: ou diallylmalonylurée ou acide diallyl-barbiturique:



Il se présente sous l'aspect de cristaux blancs, inodores, de saveur un peu amère, très peu solubles dans l'eau froide (1 p. 2.000), plus solubles dans l'eau chaude (1 p. 150) et surtout dans l'alcool et l'éther.

Son action hypnotique est supérieure à celle du véronal; on le donne à la dose de 0,10 à 0,20 g. seulement.

4° Le *numal*, ou allysopropylmalonylurée, ou acide diallylisopropylmalonylurique :



Il est constitué d'aiguilles blanches, de saveur amère, à peine solubles dans l'eau, au contraire se dissolvant avec facilité dans l'alcool et l'éther; il fut découvert en 1920 par PRESWERCK.

Ses dérivés thérapeutiques sont nombreux; le principal est le *Somnifène* (produits Roche), mélange à parties égales de diéthyl et l'allysopropylmalonylurée, présenté sous la forme d'une solution aqueuse renfermant par cm<sup>3</sup>: 0 gr. 10 de véronal et 0 gr. 10 de numal, dissous par addition de diéthylamine. Ce dérivé, utilisé habituellement comme hypnotique, facilement dosable, a vu son emploi s'étendre aux différentes formes du délirium tremens, mais en solution injectable et à doses très élevées (Louis RAMOND, LAPORTE et QUÉNÉE). Depuis quelques années, se réalisent journellement des « intoxications aiguës barbituriques artificielles » par l'usage d'autres dérivés du numal pour provoquer l'anesthésie générale, notamment du Pernoctone.

M. RECASENS de Madrid se félicitait en mars 1932, de l'emploi identique, dans les mêmes conditions, d'un dérivé de numal, l'acide butyl- $\beta$ -bromo-allyl-barbiturique ou *pernoctone*; c'est un anesthésique puissant qui, injecté dans les veines, provoque presque instantanément un sommeil profond; celui-ci est toujours suivi d'une période d'agitation qui n'est pas sans inconvénient.

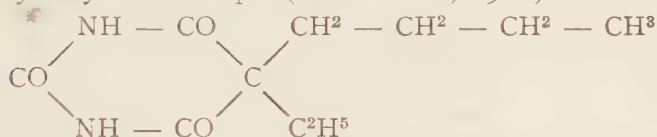
Le pernoctone paraît surtout convenir à l'anesthésie obstétricale (BUMM) où l'on peut se contenter d'une anesthésie toute relative (sommeil crépusculaire).

Le dernier venu des barbituriques dans l'anesthésie chirurgicale est un sel de l'acide cycloexénylluméthyl-barbiturique, l'*évipan sodique*; il est très à la mode en Allemagne, NORDMANN et FUND l'ont appliqué sur une large échelle, la marge de sécurité serait très grande, mais pour KOBEL, il ne peut convenir que pour de courtes opérations ou comme anesthésique de base, par la rapidité de la désintoxication, il est à rapprocher des anesthésiques gazeux. Son emploi s'étend en France, mais de fréquentes discussions surgissent sur ses indications et sa posologie, une conclusion à ce sujet serait prématurée.

L'étude de ces sommeils provoqués est d'un intérêt considérable pour le clinicien, elle met en évidence le rôle de la quantité, de la nature et de la dose du toxique dans la production du coma, l'importance du facteur individuel, de l'état du foie et des reins, elle étale sous ses yeux les différents symptômes de l'intoxication barbiturique et vérifie même d'une façon quasi

expérimentale le rôle thérapeutique remarquable de la strychnine. C'est ainsi que MM. DUBOUCHER, Y. MÉGUIN et SARLIN d'Alger, signalent à la Société de Chirurgie du 18 avril 1934 la possibilité de l'emploi de ce médicament au cours de l'anesthésie générale à l'évipan sodique et dans la période post-anesthésique. La strychnine serait un véritable régulateur du sommeil barbiturique artificiel, elle pourrait l'arrêter et l'atténuer à volonté, allant même jusqu'à supprimer la phase d'agitation qui suit habituellement le réveil.

5° Le *Sonéryl* ou butyléthylmalonylurée ou acide butyléthylbarbiturique (Tiffeneau, 1921):



C'est une poudre blanche cristalline, inodore, légèrement amère, un peu soluble dans l'eau froide (1 p. 300), plus soluble dans l'eau chaude (1 p. 100); assez soluble dans l'alcool et les bases organiques (diéthylamine, pipérazine). Hypnotique trois fois plus actif que le véronal et ne provoquant pas aux doses thérapeutiques d'effets secondaires fâcheux, le *Sonéryl* est indiqué dans toutes les insomnies même douloureuses. On le prescrit à des doses variant de 0 gr. 10 à 0 gr. 20, et l'on peut aussi l'injecter, en solution dans la pipérazine.

6° Nous citerons simplement, en dernier lieu, certains dérivés barbituriques moins connus, ayant donné lieu exceptionnellement à des intoxications.

L'allonal (spécialité Roche) ou isopropylallylbarbiturate d'amidopyrine, est à la fois analgésique par le pyramidon qu'il contient et hypnotique.

Le noctal, l'amytal, l'ipral, l'isonal, le rutonal, le phanodorme, le nirvanol, sont des dérivés, doués des mêmes propriétés hypnotiques.

### III. — POUVOIR HYPNOTIQUE ET TOXICITÉ DES DÉRIVÉS BARBITURIQUES

L'étude des composés barbituriques montre l'influence de nombreux facteurs sur leur pouvoir hypnotique. Tout d'abord, les différents radicaux greffés sur le noyau malonylurée (méthyl, propyl, butyl, allyl, phényl, etc...), interviennent pour modifier ou renforcer la propriété hypnogène initiale.

Alors que le groupement méthyl ( $\text{CH}^3$ ) est sans action, le groupe éthyl ( $\text{C}^2\text{H}^5$ ) est très actif, et cette activité hypnotique va en s'accroissant jusqu'au dérivé allylé ( $\text{C}^3\text{H}^5$ ). D'autre part, comme l'ont montré CARNOT et TIFFENEAU, le pouvoir hypnotique des dérivés disubstitués asymétriques est plus élevé que celui des corps disubstitués symétriques. On suppose que dans ce dernier cas, les radicaux hypnogènes interviennent, pour modifier la solubilité des hypnotiques dans l'organisme, et par conséquent, la rapidité et l'intensité de leur pénétration dans les cellules vivantes.

En effet, le pouvoir dormitif croît en raison inverse de la solubilité des narcotiques dans l'eau et proportionnellement à leur solubilité dans les graisses. On

saît que pour qu'une substance soit anesthésique, elle doit pénétrer la gaine lipoidique entourant les cellules nerveuses; sa solubilité dans la graisse, son insolubilité dans l'eau sont nécessaires à l'apparition de ce phénomène.

La loi de Meyer et Overton, sur le coefficient de partage de la solubilité dans l'huile et dans l'eau, permet d'exprimer expérimentalement le pouvoir hypnotique d'un corps par l'évaluation du rapport:

$$\frac{\text{Solubilité dans l'huile}}{\text{Solubilité dans l'eau}} = n$$

L'évaluation de ce coefficient, d'autant plus élevé qu'il s'agit d'un hypnotique plus puissant, est sujette à des causes d'erreur provenant de la différence de constitution chimique de l'huile expérimentale (habituellement huile d'olive) et des lipides des cellules nerveuses. Il faut donc bien savoir que ces coefficients tout en étant très intéressants du point de vue physiopathologique dans l'étude d'une série de corps possédant le même noyau, n'ont pas de valeur absolue.

Voici un tableau, résumant comparativement le pouvoir hypnotique des principaux barbituriques, d'après cette méthode:

|                                     |                         |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Acide barbiturique .....            | Non hypnotique.         |
| Monoéthylbarbiturique .....         | Hypnotique très faible. |
| Phényléthylbarbiturique (gardénal). | Hypnotique très fort.   |
| Diéthylbarbiturique (véronal) ..... | Fort hypnotique.        |
| Ethylméthylbarbiturique .....       | 1/2 fois véronal.       |
| Dipropylbarbiturique .....          | Comme véronal.          |

|                                                            |                      |
|------------------------------------------------------------|----------------------|
| Ethylpropylbarbiturique .....                              | Deux fois véronal.   |
| Ethylbutylbarbiturique (sonéryl) ..                        | Trois fois véronal.  |
| Ethylisoamylbarbiturique .....                             | Trois fois véronal.  |
| Diallylbarbiturique (dial) .....                           | Quatre fois véronal. |
| Allylisopropylbarbiturique (somni-<br>fène, allonal) ..... | Cinq fois véronal.   |

J. COUTIÈRE a utilisé une autre manière pour mesurer le pouvoir des différents hypnotiques; il étudie expérimentalement, chez le lapin à jeun, la dose liminaire constituant le point de comparaison. L'importance du chiffre obtenu, évalué en « unités narcotiques » permet de classer ainsi par ordre d'efficacité croissante:

Rutonal, véronal, gardénal, dial, phanodorme, sonéryl, nembutal.

Par analogie avec « l'unité narcotique », il crée « l'unité toxique », calculée comme la précédente en divisant la quantité de chaque composé contenu dans 5 cm<sup>3</sup> 43 de solution moléculaire normale, par la dose toxique (en dose narcotique) pour un kilo de lapin. On obtient ainsi les résultats suivants par ordre de toxicité croissante:

Véronal, rutonal, dial, gardénal, sonéryl, phanodorme, nembutal.

Cet auteur a pu déterminer d'autre part, la durée de la dose minima, la vitesse de sa diffusion, l'importance de son rapport avec la dose mortelle, et donner par la même une classification des hypnotiques suivant une « marge de sécurité » décroissante:

Nembutal, amytal, phanodorme, sonéryl, gardénal, dial, rutilon, véronal.

Si nous nous plaçons dans le cas particulier d'intoxication aiguë barbiturique, l'étude hypnotique et toxique du véronal et du gardénal va nous servir d'exemple.

IDE définit de la sorte les doses toxiques: « En toxicologie, on distingue la dose minima mortelle qui peut tuer, mais qui tue rarement et la dose toujours mortelle, dont aucun animal ne réchappe. En thérapeutique, la minima mortelle est le seuil qu'on ne franchira jamais et c'est elle qu'il faut connaître. Chez l'homme, on doit se baser sur des accidents et des suicides ».

Or, l'observation nous apprend que la marge entre les deux doses mortelles est considérable.

Ainsi pour le *véronal*, on relate des cas d'intoxication mortelle après l'ingestion de moins de 3 gr. (0,70 - 1 gr. 50) qui représenterait d'après beaucoup la dose minima fatale. Inversement TARDIEU et S. CAMPS signalent des guérisons spontanées à la suite de l'absorption de 12, 15 et 24 gr. de véronal, doses dépassant nettement le taux toujours mortel de 10 gr. fixé par HAGE.

Pour le *gardénal*, la toxicité serait sujette à moins de variations; la dose usuelle est de 0,05 à 0,20; la dose maxima de 0,40 en une fois et de 0,80 par vingt-quatre heures. IDE fixe à 1 gr. 50 la dose minima mortelle, mais en pratique plus de trois grammes de gardénal déterminent le plus souvent de graves accidents.

Les travaux expérimentaux de COUTIÈRE appliqués à ces deux hypnotiques donnent chez le lapin les résultats suivants :

|                                                                     | Gardénal | Véronal |
|---------------------------------------------------------------------|----------|---------|
| Dose liminaire déterminant la narcose<br>(par kg.) .....            | 0,09     | 0,18    |
| Dose minima mortelle (par kg.).....                                 | 0,08     | 0,32    |
| Dose habituellement mortelle (par kg.)..                            | 0,12     | 0,35    |
| Marge de sécurité = $\frac{\text{toxicité}}{\text{activité}}$ ..... | 1,5      | 1,94    |

#### IV. — LA FIXATION DES BARBITURIQUES SUR LES CENTRES NERVEUX

Injectés par voie intraveineuse chez l'animal, les dérivés barbituriques se fixent en proportions faibles dans le foie et le rein, en quantités plus élevées dans le sang, les muscles, la rate, la graisse, mais on les trouve surtout dans le système nerveux, le cerveau et la moelle.

Etudiant la distribution de la phényléthylmalonylurée dans les diverses parties de l'encéphale du lapin, TARDIEU et LAGRANGE trouvent les cristaux de barbiturique plus abondants dans la région thalamique et le bulbe. KOESER montra d'ailleurs par un examen chimique du cerveau des animaux morts pendant la narcose barbiturique que ces substances se retrouvent dans la couche optique et le corps strié alors qu'elles sont à peu près absentes du cortex, du cervelet et de la moelle.

Dans le domaine clinique, des travaux récents établissent la prédilection de ces narcotiques pour les noyaux basilaires et permettent d'éclairer les symptômes de l'intoxication aiguë barbiturique.

Avec CHAVANY, les gardénalisme et véronalisme aigus sont des « toxicoses neurovégétatives », il suffit d'en parcourir la clinique pour s'en rendre compte.

Au cours du coma, les troubles respiratoires et circulatoires si fréquents; les perturbations vaso-motrices, comme la pâleur ou la congestion, la mydriase ou le myosis; l'hypotonie musculaire frappant dans de nombreux cas par son intensité; l'areflexie tendineuse constante; la constipation et la rétention des urines; les troubles des fonctions hépatiques et rénales (urée) souvent épisodiques, sont les témoins de l'atteinte des noyaux sympathiques centraux.

C'est une hypothèse bien séduisante que de penser, à un dérèglement des centres thermo-régulateurs basilaires pour expliquer la « fièvre barbiturique », à une altération des centres de l'hématopoïèse, dont on parle tant maintenant dans la pathogénie de certaines polyglobulies, pour interpréter les modifications de la formule leucocytaire. Mais sans aller jusqu'à supposer une excitation du centre épileptogène, responsable de l'agitation, il est bien naturel d'attribuer le coma lui-même, si particulier, si typique de l'intoxication aiguë barbiturique, au dérèglement du centre du sommeil.

Les résultats remarquables de la strychnothérapie sont un argument de plus en faveur de cette théorie. L'angoisse et l'agitation du strychnisme aigu, ses

crises toniques, cette hyperacuité sensorielle qui l'accompagne, l'exagération des réflexes tendineux, mettent en relief, à l'instar des barbituriques, l'action de ce nouveau médicament sur les mêmes centres toniques et végétatifs de la base du cerveau. Y a-t-il action de ces deux variétés de toxiques en sens inverse sur les mêmes centres? Y a-t-il au contraire, influence sur des centres antagonistes? La question est actuellement difficile à juger; quelle que soit la vérité à ce sujet, la thèse de l'antidotisme nous paraît de plus en plus difficile à soutenir, nous y reviendrons.

Une étude récente des Américains Louis-H. COHEN et Edwin GILDEA nous confirme ces données; pour ces auteurs on noterait au cours du barbiturisme, bien d'autres troubles encore d'ordre neurovégétatif: la rétention d'eau avec œdèmes périodiques périphériques et viscéraux, les modifications vasculaires dans l'état du pouls et de la pression sanguine, les variations du métabolisme basal et enfin, l'augmentation du pH quand le malade passe de l'état de sommeil à l'état de veille.

---

## CHAPITRE III

### DESCRIPTION CLINIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE BARBITURIQUE

---

#### I. — PRÉLIMINAIRES

Rien n'est plus variable que le résultat de l'ingestion d'une dose massive de véronal (ou autres dérivés); du simple état de somnolence et de bien-être, en passant par les phases d'excitation, de coma léger et profond, jusqu'au carus extrême, on rencontre tous les intermédiaires.

Les études chimiques précédentes nous montrent que le degré de l'intoxication est fonction en premier lieu de la quantité et de la nature du toxique absorbé.

Il est facile d'expliquer les discordances d'action chez l'homme sain, dont le rein et le foie sont intacts, lorsqu'on connaît les lois générales qui régissent l'absorption des poisons.

Le rôle des vomissements spontanés ou provoqués a son importance facile à évaluer par le dosage des barbituriques dans les produits rejetés; l'état digestif antérieur du sujet n'est pas à négliger, certains sous l'influence de l'ivresse alcoolique semblent plus ré-

fractaires, c'est l'inverse pour les individus à jeun; tout le monde signale et connaît l'allure souvent paradoxale d'intoxications associées; enfin le poids des sujets est très rarement connu et il est évident que la dose du toxique, lorsqu'elle n'est pas en rapport au poids du sujet n'a aucune signification.

TOUCHET réunit d'ailleurs les opiacés, la cocaïne au gardénal et dérivés similaires en pensant dans tous les cas à une inhibition du pouvoir d'absorption de la muqueuse digestive sous l'influence de trop fortes doses. Personnellement, nous nous sommes demandés si l'état antérieur d'intoxication chronique très fréquente pouvait avoir une influence sur la gravité de l'intoxication aiguë consécutive, par un phénomène de sensibilisation ou d'accoutumance au sens large des mots; l'observation d'une épileptique relevée il y a deux mois dans le service de M. le Professeur ETIENNE, associée à d'autres observations en particulier celles de LE GUILLANT, ne nous permet malheureusement pas de conclure.

La nature du toxique absorbé a retenu l'attention de nombreux auteurs; de ces différentes études, nous pouvons retenir les conclusions de COUTIÈRE, de PAGET et DESODT: « Gardénal et dial ont une toxicité sensiblement égale; rutonal et véronal de même. A quantités égales, le gardénal, le dial, sont trois fois plus toxiques que le rutonal et le véronal ».

Il est difficile de vérifier ces notions par la lecture et l'interprétation des observations cliniques tellement il y a de contingences, à peine voudrions-nous y trouver une confirmation en comparant nos obser-

vations III et VII; dans le premier cas il y a eu absorption de 3 gr. 50 de gardénal, dans le second de 10 gr. de véronal, or, l'intensité et la durée du coma furent sensiblement les mêmes, à traitement strychnique à peu près égal.

✓ Mais le toxique n'est que moitié, le terrain a lui aussi une influence sur la gravité des symptômes; PIC et PENARD de Lyon, ont dès 1906, bien mis en relief, que les lésions hépatiques réalisent la seule contre-indication formelle à l'emploi thérapeutique des barbituriques; TARDIEU dans la suite insiste à plusieurs reprises sur le rôle capital du foie et des reins dans l'évolution du véronalisme. C'est d'ailleurs naturel dans toute intoxication médicamenteuse ou autre d'envisager le rôle de nos organes antitoxiques par excellence, mais il faut savoir que le barbiturisme aigu plus que tout autre s'accompagne d'une atteinte hépatique et rénale constante.

MOREAU pense « que cette différence de sensibilité individuelle tient évidemment à des différences de constitution biologique »; mais ces constitutions biologiques ne sont-elles pas sous la dépendance du système neuro-végétatif? CHAVANY insiste même sur *le déséquilibre neuro-végétatif total qu'on peut retenir comme cause favorable à certaines éruptions barbituriques.*

## II. — ÉTUDE CLINIQUE SYNTHÉTIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE BARBITURIQUE

Quelle que soit l'importance des forces de l'agresseur et de l'organisme, leur contact aboutit à quatre

degrés successifs de réaction: l'intoxication barbiturique légère sans coma, le coma léger, le coma moyen, le coma profond. Les descriptions cliniques établies par TARDIEU dans sa thèse et surtout dans le *Journal Médical français* de 1928, ont été reprises et complétées par beaucoup, nous ne saurions y apporter grande modification, nous signalerons pourtant au cours de notre exposé certains points particuliers, notamment nous distinguerons à côté du coma barbiturique léger, le coma d'intensité moyenne, cliniquement très fréquent.

A) *L'intoxication barbiturique légère sans coma*

C'est le suicide des déprimés, des anxieux qui veulent plus dormir longtemps que mourir, celui des femmes névropathiques, hyper-excitables voulant surtout impressionner leur entourage: mari, amant, ou autres, celui plus rare mi-volontaire, mi-accidentel des toxicomanes.

Au bout d'un temps variable après l'ingestion toxique que la plupart des auteurs évalue à une trentaine de minutes, le suicidé voit son inquiétude augmenter, une angoisse bien légitime le saisit à la gorge, il marche fiévreusement ou plus souvent se couche mais ne peut tenir dans son lit. Il est pris de somnolence, de torpeur, se rend de moins en moins compte des objets qui l'entourent, son esprit se peuple de cauchemars, des raisons de son suicide, il s'agite bientôt, pousse des cris, appelle, délire: la torpeur s'accroît, il titube comme un homme ivre, son agitation ne fait que croître et il se jetterait à bas de son lit si l'on ne

l'y maintenait. Cet état dure une heure, deux heures au maximum, puis le malade semble se fatiguer, ses cris, ses mouvements désordonnés se font plus rares, il gémit doucement, ses yeux se révulsent en arrière et ses paupières se ferment invinciblement. Il dort bientôt d'un sommeil léger entrecoupé de réveils spontanés; une simple excitation lui fait ouvrir les yeux, il reprend sa connaissance pour se plaindre. Douze heures après il persiste une légère obnubilation qui disparaît rapidement; à aucun moment il n'y a eu fièvre, altération des réflexes, troubles sphinctériens.

TARDIEU, CARRIÈRE laissent délibérément de côté ces intoxications légères, le premier signale pourtant dans sa thèse le cas d'une jeune femme de 25 ans qui fit une fugue dans les rues de Paris après une phase ébrieuse. KRAFT-ELBING en Autriche a décrit sous le nom de « Schlafrauch » des manifestations analogues liées à l'ingestion d'hypnotiques. Mais tous ces cas publiés relatent la période prodromique (pouvant d'ailleurs manquer) d'un coma, caractérisé par l'état ébrieux, l'agitation, la titubation et quelquefois mais rarement les vomissements.

Nous avons relevé pourtant le cas suivant qui se rapproche fort de la description ci-dessus :

#### OBSERVATION I

Mlle Simone L., 20 ans, dactylo, habitant D...

Le 25 septembre 1934, vers 20 h. 30, l'interne de garde de l'hôpital central, est appelé d'urgence auprès d'une malade adressée par un médecin de la ville dans le service de M. le professeur Etienne (salle 16, lit 10).

Il y a deux heures (18 h. 30), ce médecin avait été appelé en ville par une amie de cette malade, qui lui apprit la tentative de suicide de sa compagne à l'aide d'un flacon entier de « Véronidia Buisson ». Aussitôt le praticien tenta, mais inutilement, tellement intense était l'agitation de sa malade, un lavage d'estomac; il réussit cependant à la faire vomir copieusement en lui administrant une préparation d'ipéca et, jugeant la strychnothérapie inutile, l'adressa à l'hôpital en observation.

Il s'agissait d'une jeune fille d'une vingtaine d'années, forte, au visage coloré, amenée par deux jeunes gens essayant en vain de la calmer. Malgré ces exhortations, elle répétait continuellement: « Je veux R..., où est donc R...? », se retournait sur son lit sans cesse, essayant même de se jeter à terre, se levant, s'asseyant et se refusant à tout lavage d'estomac. Malgré cette rebellion, on le pratiqua de force pour obtenir un liquide jaunâtre sans odeur, ni caractères particuliers; cette opération s'accompagna de vomissements abondants. Les pupilles sont normales, les réflexes sont conservés, l'examen pulmonaire est négatif.

On pratique l'injection sous-cutanée d'huile camphrée et de 2 mgr. de strychnine, et l'on entoure la malade de hautes barricades. Vers 10 heures du soir, l'agitation a presque cessé, la malade est étendue sur le dos et répète encore les mêmes phrases quand on l'interroge; ses yeux sont vagues et se révulsent par instants; on pratique encore les mêmes injections. Vers 11 heures du soir, la malade dort d'un sommeil léger, se réveille et répond facilement, ses réflexes sont normaux, on juge inutile l'emploi nouveau de la strychnine. La nuit se passe dans le même état, le matin la malade est encore obnubilée, répond mal aux questions, n'a aucune température.

Le soir, elle veut s'en aller, sortir de l'hôpital; on l'en empêche jusqu'au lendemain après-midi, où elle s'en va dans l'intention, dit-elle, de se suicider à nouveau.

Des renseignements ultérieurs nous sont parvenus sur cette jeune personne, névropathe, habituée à se droguer pour cal-

mer ses nerfs; elle aurait joué la comédie dans cette affaire en absorbant peu de poison pour obliger son amant, pris de peur, à ne plus la quitter (?).

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue; d'abord au sujet de la nature du toxique, il s'agit d'une spécialité, le « Véronidia Buisson », non signalé encore dans les cas d'intoxication barbiturique, c'est de la « diéthylmalonylurée (véronal) associée à l'extrait de *passiflora incarnata* dans un véhicule synergique et agréable au goût, 0,25 de produit actif par cuillerée à soupe ». Au point de vue clinique, c'est une forme peu décrite d'agitation presque pure, durant plusieurs heures, suivie d'un sommeil léger, d'une simple obnubilation sans perte de la sensibilité.

Des cas similaires posent un problème thérapeutique assez délicat; faut-il faire de la strychnine en face d'une telle agitation? La question est difficile à résoudre, car souvent cette forme clinique n'est que le prélude des suivantes; beaucoup plus graves et nous savons que la précocité du traitement strychnique est la plus sûre garantie de son efficacité. Le moment d'apparition de cette phase, sa durée surtout depuis l'ingestion toxique, les renseignements sur la quantité de poison, possibles à obtenir d'un malade non comateux seront de précieuses indications sur la conduite à tenir.

B) *Le coma barbiturique*  
*Formes légère et moyenne*

Ce sont de beaucoup les formes les plus fréquentes du suicide par les hypnotiques (très rarement assassinat) : Le coma succède quelquefois à la phase d'agitation, mais plus souvent il s'installe d'emblée par torpeur, somnolence et assoupissement progressifs, entrecoupés pourtant de mouvements brusques, d'appels, de coups donnés contre une cloison. Presque toujours la malade, car c'est une femme le plus souvent, s'est étendue d'elle-même sur son lit, c'est là qu'on la découvre profondément endormie. Ses voisins, ses amis arrivent pourtant à la réveiller, lui soutirent l'aveu du suicide, et ce qu'il y a de si précieux : le nom et la quantité du barbiturique ingéré.

Bientôt, cet état subcomateux s'accroît ; la malade ne peut plus parler, les appels restent sans réponse, seules les excitations mécaniques la font grimacer, esquiver un retrait de défense du membre pincé ou piqué ; l'irritation plantaire légère, son simple chatouillement sont les excitations qui nous ont semblé les plus fortes. La respiration est normale, non accélérée ; elle se fait par le nez ou la bouche entr'ouverte, le visage est souvent vultueux, les yeux sont fermés, quelquefois entr'ouverts ; la malade semble dormir naturellement. Ses reflexes tendineux sont très diminués, souvent abolis, les reflexes cornéen et abdominaux sont absents, le réflexe pupillaire à la lumière est conservée ou un peu paresseux.

Cet état dure de 12 heures à 24 ou 48 heures, de temps en temps l'intoxiquée tourne la tête, fait quelques mouvements; sa bouche et sa langue se dessèchent à la longue, des dépôts muqueux solidifiés recouvrent les lèvres et les paupières. Le pouls est régulier, légèrement accéléré, bien frappé, il y a une légère température ne dépassant pas  $38^{\circ}5$ ; nous avons noté dans un seul cas une dissociation du pouls et de la température. L'incontinence ou la rétention des urines sont de règle.

En deux jours, trois au plus, tout s'amende: les réflexes réapparaissent, le cornéen le premier, les mouvements spontanés se font de plus en plus fréquents, les pincements font gémir la malade, ses fentes palpébrales s'entrouvrent avec peine pour se refermer vite, elle ne parle encore pas, ne voit encore rien, mais d'heure en heure prend de plus en plus connaissance du milieu extérieur. Souvent des phases d'agitation délirante viennent entrecouper ce demi-sommeil; la malade vit alors en continuuel état de rêve éveillé, elle s'en fatigue et tout naturellement, réclame un cachet... pour dormir.

A l'appui de ce tableau clinique, nous pouvons présenter les quatre observations suivantes:

## OBSERVATION II

J... Jeanne, 28 ans, femme de ménage (salle 14, lit 9).

La malade est amenée à l'hôpital central par un ami, le 11 mai à 10 heures du soir, plongée dans un sommeil profond.

Dès son entrée, l'interne de garde ayant appris par les dires de la personne qui l'accompagnait, que la cause de cette

léthargie était l'ingestion volontaire en une fois de trente comprimés de gardénal à 0,05, soit 1 gr. 50, et ayant constaté *un état subcomateux* avec abolition des réflexes cornéens, pratique aussitôt un lavage d'estomac, une saignée de 500 cm<sup>3</sup>, des injections stimulantes de tonocardiaques (éther, huile camphrée, spartéine), et une injection de 2 mgr. de sulfate de strychnine par la voie intraveineuse.

Bientôt, la malade devient très agitée; interrogée, elle répond avec lucidité et son état ne paraît pas grave. Une strychnothérapie plus intensive n'est pas instituée en raison de l'état d'agitation qui a succédé à la torpeur.

On apprend que la tentative d'intoxication remonte à six heures; la malade avait avalé le contenu d'un tube de gardénal vers 4 heures de l'après-midi.

Le matin du 12 mai 1934, le lendemain de la prise toxique, c'est-à-dire à la dix-huitième heure, lorsque nous l'examinons pour la première fois, la malade dort en apparence d'un sommeil normal. Réveillée, elle répond avec lenteur et retombe de nouveau dans un état d'assoupissement. Sa respiration est normale, le pouls bat à 84, pas de température.

Vers la vingt-cinquième heure, après l'absorption de la drogue, nous la réveillons; elle répond à nos questions d'une façon plus aisée et plus rapide que le matin. Elle demande à boire et manifeste l'intention de retourner chez sa patronne. Questionnée, elle donne des réponses lucides, mais avec une certaine réticence, surtout en ce qui concerne les motifs qui l'ont poussée au suicide. Cependant nous avons appris d'elle que, femme de chambre dans une maison de tolérance, elle a eu un accès de désespoir à la suite de quelque déconvenue « d'ordre sentimental » (?).

Elle affirme ne jamais avoir usé de drogues, mais elle savait « qu'on peut mourir en prenant beaucoup de gardénal », et que ce médicament provoque le sommeil à petites doses, ses patrons utilisant couramment ce remède. C'est elle-même qui acheta un tube de gardénal dans une pharmacie, avec l'intention de s'empoisonner.

Elle nous donne en outre les renseignements suivants : c'est une fille naturelle, sa mère est morte jeune ; elle est née à 7 mois, n'a pas eu de maladie contagieuse, sauf angines à répétition.

A l'examen :

Stigmates de syphilis héréditaire nombreux et nets : voûte ogivale, dents en tournevis, petites et espacées ; nez en selle, absence d'appendice xyphoïde, faciès d'une hérédité-caractéristique avec l'atrophie du maxillaire supérieur. Vers l'âge de 12 ans, subitement cécité, très améliorée, et guérie au bout de dix-huit mois par le traitement antisypilitique ; en 1922, a été enceinte : accouchement à terme d'un gros enfant, décédé à 4 ans d'une méningite.

Vibrations et sonorité pulmonaire normales. Quelques ronchus aux deux bases, en arrière ; la malade ne tousse pas et ne crache pas.

Souffle systolique anorganique (?) de la base.

Les pupilles réagissent faiblement à la lumière et à l'accommodation. *Diplopie très prononcée*. Réflexes tendineux faibles, cutanés normaux.

Bordet-Wassermann négatif, urée = 0,31 gr.

Le lundi 14 mai, la malade sort de l'hôpital complètement remise de son intoxication gardénalique.

.....

Le vendredi 1<sup>er</sup> juin, soit vingt jours après le premier épisode, cette personne est amenée à nouveau à l'hôpital central vers 13 heures. On l'a trouvée dormant sur la route de V... ; elle avait dans ses vêtements un tube de gardénal vide (vingt comprimés à 0,10, soit 2 gr.). L'interne de garde porte le diagnostic de coma gardénalique et pratique aussitôt une injection intraveineuse de un centigramme de sulfate de strychnine.

A 14 heures, injection de coramine intraveineuse. A 15 heures, un centigramme de strychnine intraveineux. A 16 h. 30, de nouveau coramine. A 18 heures, 5 cc. d'alcool intraveineux à 10 %. A 19 heures, nouvelles injections de strychnine.

nine et d'alcool aux mêmes doses. A 21 heures, un cgr. de strychnine. A 22 heures, 0,005 gr. de strychnine.

Le matin du 2 juin, la malade demande à boire, les réflexes cornéens sont faibles, les pupilles réagissent, mais faiblement, *diplopie*.

Injection sous-cutanée de 0,005 gr. de strychnine. Par ailleurs, assez bon état général.

3 juin : la malade est bien réveillée, elle manifeste quelques idées de suicide, « puisque son ami l'a délaissée ».

4 juin : amélioration continue.

5 juin : amélioration continue.

Sort le 6 juin 1934, complètement guérie de double intoxication.

A noter dans cette observation, outre le tableau clinique de coma incomplet, accompagné deux fois de suite de diplopie, les circonstances étiologiques de l'empoisonnement : il s'agit, chez une personne tarée physiquement et moralement, non habituée aux hypnotiques d'un suicide « à répétition », nous en relevons deux cas sur nos huit observations (voir observation suivante), ce qui nous prouve l'intérêt capital de la prophylaxie « des récidives » par l'enquête psychiatrique et sociale.

### OBSERVATION III

Mlle G... Jeanne, 23 ans, fille de salle.

Père atteint d'aliénation mentale.

Elle-même présente des crises épileptiformes depuis l'âge de 17 ans, survenant plusieurs fois par mois, malgré l'absorption quotidienne de 10 à 30 cgr. de gardénal. Depuis quelque temps, voyant son état de santé rester sans amélioration, elle augmente les doses de gardénal dans avis médical, sans succès. Désespérée, elle tente de se suicider en août 1934 par

absorption d'une dose massive de 2 gr. de son anti-épileptique ; conduite dans le service de M. le professeur Etienne, elle y est traitée et en sort guérie quelques jours après, grâce à un traitement strychné modéré.

Elle devait récidiver quelques mois plus tard ; le vendredi 23 novembre 1934, à minuit, elle ingère le contenu de deux tubes de gardénal (trente comprimés à 0,05 et vingt comprimés à 0,10, soit 3 gr. 50 en tout), se couche et s'endort une heure après, sans avoir ressenti la moindre agitation ou inquiétude, sans avoir vomi.

C'est seulement le dimanche dans la nuit qu'on transporte d'urgence la malade à l'hôpital où l'on constate une agitation marquée ; elle se débat, se retourne dans son lit, appelle, prononce des mots incohérents. L'interne de garde pratique un lavage d'estomac, qui ramène seulement un peu de liquide clair sans traces d'aliments ni de comprimés. Vers 6 heures du matin, elle avoue avoir pris deux tubes de gardénal ; elle se rendort aussitôt plus profondément.

C'est le lundi, à 11 heures, que nous la voyons et l'examinons pour la première fois ; on a déjà pratiqué un centigramme de sulfate de strychnine sous-cutané et une injection de 10 cm<sup>3</sup> d'alcool.

*Le coma est d'une intensité moyenne*, la malade fait quelques mouvements spontanés de la tête et des membres supérieurs, se retourne dans son lit ; sa respiration est normale, un peu forte. Sous l'influence de vives excitations comme le pincement ou la piqûre, ou d'un simple chatouillement de la plante du pied, elle se plaint et s'agite. Ses lèvres sont sèches, racornies, enflammées ; ses yeux sont le siège d'une conjonctivite et d'une blépharite bilatérale intenses (existaient antérieurement au coma). Les réflexes tendineux sont un peu affaiblis, le cornéen est aboli ; les pupilles sont normales et le réflexe à la lumière est conservé.

Le pouls bat à 100, la température s'élève à 37°6 (axillaire).

L'examen clinique des autres appareils est entièrement négatif.

Voici les résultats de l'examen chimique du sang (docteur Véraïn):

Urée: 0,51 gr.

Acide urique: 0,077 gr.

Cholestérine: 0,95.

Chlore au litre de sérum exprimé en chlor. de Na = 5.06. Au point de vue urinaire, présence, au microscope, des cristaux de gardénal. Le dosage chimique indique une proportion de 20 cgr. de gardénal par litre (professeur Douris et M. Drouin).

A 12 heures, spontanément, la malade se plaint et prononce quelques mots; on fait 3 milligr. de strychnine sous la peau (veines impossibles à utiliser).

A 15 heures, le sommeil est toujours profond, mais par des excitations cutanées vives, on provoque quelques réactions; la malade se plaint même d'avoir soif et prononce quelques paroles peu intelligibles: « maman..., deux tubes... ». Les réflexes pupillaires sont très paresseux et le cornéen est faible.

On pratique l'injection sous-cutanée d'icoral, 1 cc. (composé voisin de la coramine).

A 17 h. 30, injection de 1 cgr. de strychnine; pas de réaction immédiate, mais gémissements continuels et réactions vives à la piqûre; il semble que notre intoxiquée se remue plus facilement et sorte peu à peu de son coma. La température s'abaisse à 37°2.

Vers 22 heures, 1 cgr. de strychnine sous-cutané; la malade réagit au moment de la piqûre, parle un peu et retombe dans son sommeil.

Le 27 novembre, à 10 heures du matin, un nouvel examen nous fait penser à un réveil prochain, en face de l'atténuation de tous les éléments du coma. Un cgr. de strychnine sous-cutané.

La formule leucocytaire est la suivante (docteur Vérain):

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| Polynucléaires neutrophiles .....       | 63 % |
| Polynucléaires éosinophiles .....       | 2 %  |
| Polynucléaires basophiles .....         | 2 %  |
| Lymphocytes .....                       | 16 % |
| Moyens mononucléaires non granuleux ... | 11 % |
| Moyens mononucléaires granuleux .....   | 4 %  |
| Grands mononucléaires .....             | 1 %  |
| Cellules de Turck .....                 | 1 %  |

A 17 h. 30, la malade est éveillée, quoique somnolente encore; elle répond aux questions d'une façon très lucide. Un centigramme de strychnine.

Le 28 novembre, à 10 heures du matin, la malade dort d'un sommeil assez profond, mais réagit aux excitations légères en se retournant; son visage est rouge, vultueux. Le réflexe cornéen est aboli, ainsi que les réflexes tendineux. La température est normale, à 36°8, le pouls bien frappé, à 80.

On fait le traitement suivant dans la journée: le matin, 0.005 de strychnine, un centigramme à 11 heures et un centigramme de strychnine également à 16 heures.

A 17 heures, on peut obtenir de la suicidée tous les renseignements voulus; elle sommeille et gémit dans l'intervalle des questions.

Le 29 novembre, réveil complet, obnubilation légère et assoupissement passager; la température est à 36°9. L'examen respiratoire et neurologique est entièrement négatif.

La malade signale une douleur vive et des fourmillements dans les deux derniers doigts de la main droite.

Le 30 novembre, amélioration progressive; il y a même légère agitation; elle n'a pu dormir la nuit précédente et réclame... une nouvelle dose d'hypnotique...

Le 1<sup>er</sup> décembre et les jours suivants, l'état de veille et de sommeil se régularise, les fourmillements de la main droite

persistent; il se forme même, par flexion légère des deux derniers doigts, une ébauche de griffe cubitale.

L'examen électrique du membre supérieur droit montre qu'il n'existe pas pour le moment de réaction de dégénérescence même partielle des muscles et nerfs de l'éminence hypothénar. Cependant, pour cette portion du cubital droit, il existe une légère hypoexcitabilité galvanique.

Le 17 décembre, on pratique une ponction lombaire négative et, les jours suivants, une amélioration se dessine nettement.

Cette observation présente plusieurs particularités intéressantes; c'est encore un suicide à « répétition », cette fréquence relative serait-elle en faveur du caractère analgique de la mort par les barbituriques? Nous y verrions plutôt le fait du déséquilibre psychique de ces malades, évoluant lui aussi par poussées. L'histoire du coma de cette jeune épileptique avec ses alternances d'agitation, ses améliorations et aggravations momentanées représente le type si souvent rencontré du coma par les dérivés de la malonylurée; nous ne saurions, faute de données certaines, attribuer la mononévrite cubitale, observée à l'intoxication gardénalique, une compression ou une élongation au cours du coma nous semble plus vraisemblable.

#### OBSERVATION IV

Mme L... Lucie, garde-barrière.

Entre d'urgence à l'hôpital central, dans le service de M. le professeur Etienne, le 27 février 1934. On l'a découverte le matin dormant profondément, un flacon de somnifène vide à côté d'elle.

On peut obtenir quelques renseignements des personnes qui l'accompagnent :

Son mari est mort, il y a quatre-cinq ans, de méningo-encéphalite, très probablement d'origine spécifique.

Elle a fait une fausse couche de six semaines il y a dix ans, a un enfant de 9 ans 1/2, bien portant.

Depuis un certain temps, vit dans la misère (gagne 300 fr. par mois); dès juillet 1933 souffre dans les deux côtés; un médecin consulté découvre un peu de pleurite. Un grand état de faiblesse accompagne bientôt ces douleurs; le praticien ordonne des fortifiants.

Le 26 février, fatigue extrême, syncopes; le médecin appelé prescrit: pancrinol, somnifène (de 25 à 50 gouttes maximum).

C'est le lendemain qu'on s'aperçoit de la tentative de suicide et que nous l'examinons: c'est *un coma léger*, avec respiration forte, régulière; la malade réagit au pincement en se plaignant; les réflexes tendineux sont faibles, le réflexe cornéen est aboli. Cœur et poumons normaux.

Sous l'influence du traitement strychné modéré, la malade sort bientôt de son coma, peut nous parler et nous sommes frappés à ce moment de son psychisme particulier: elle ne se rappelle pas et nie l'absorption du flacon de somnifène.

Il s'agit donc là d'un suicide chez une personne ne connaissant pas antérieurement les hypnotiques, mais dans un état évident de misère physiologique. A noter l'absence de périodes prodromique ou consécutive d'excitation.

#### OBSERVATION V

M. M... Jean, 39 ans.

Cet homme est entré le mardi 20 novembre 1934, à 22 heures, dans le service de M. le professeur Richon (salle 13, lit 14).

Il avait ingéré la veille, à 8 heures du soir, trente comprimés de gardénal à 0,05, soit 1 gr. 50 de toxique; il s'endormit dix minutes après et ne se souvient pas d'une agitation prémonitoire.

Il s'agit d'un *coma léger* avec quelques mouvements spontanés et réactions vives aux excitations ; les réflexes tendineux sont abolis, ainsi que le réflexe cornéen. Respiration normale, non accélérée ; pas de température.

L'interne de garde pratique un lavage d'estomac et, bien que vingt-quatre heures après l'ingestion, retire un liquide blanchâtre avec quelques comprimés usés (?). Injection de 1 cgr. de sulfate de strychnine intraveineux.

Dans la journée du mercredi, le malade reprend peu à peu connaissance grâce à un traitement énergique : 6 cgr. de strychnine intraveineux, plusieurs injections de coramine, d'huile camphrée, etc...

Ce malade avait subi, il y a six ans, une intervention chirurgicale pour sinusite frontale suppurée et depuis présentait des céphalées rebelles à tout traitement. Une surdité actuellement presque complète, et le rendant inapte au travail, avait accru son désespoir jusqu'au suicide.

### C) *Le coma barbiturique profond*

Il succède dans la plupart des cas, au bout de quelques heures, à l'état subcomateux, mais quelquefois, surtout dans les formes graves, il s'installe d'emblée, une heure après la prise du toxique.

La résolution musculaire est totale, le malade reste dans la position où on l'a placé, sans faire le moindre mouvement ; ses membres retombent, flasques, ACHARD a même insisté sur l'intensité de cette hypotonie, qui permet de plier complètement le tronc au point de mettre la tête entre les jambes.

L'insensibilité est complète à tous les modes, nul stimulant même violent ne peut réveiller ou même faire remuer le malade.

La respiration est ample, régulière, souvent stertoreuse. Le visage est pâle ou vultueux, le pouls est accéléré, bien frappé, la température assez élevée 38°5, 39°5.

Les réflexes cutanés abdominaux, tendineux sont abolis. Ses pupilles seraient presque constamment en mydriase, les réflexes cornéen, pupillaire à la lumière sont disparus.

Au bout d'un temps assez long, de deux à trois jours, une évolution favorable peut se dessiner, mais souvent cette phase de coma profond aboutit au carus barbiturique, avec ses perturbations circulatoires et respiratoires caractéristiques. Le pouls devient petit, très accéléré, à peine perceptible, les battements cardiaques s'assourdissent; la respiration devient irrégulière, prend souvent le type de Cheyne-Stokes, les pupilles se mettent en myosis et le malade meurt en hyperthermie.

Voici une observation, recueillie en 1922 dans le service de M. le Professeur ETIENNE, qui se rapproche du carus barbiturique.

#### OBSERVATION VI

M. Michel V... N..., sujet russe, âgé de 49 ans.

Entre le 11 décembre 1922 à la salle 10, lit 6. Il a été trouvé dans une chambre d'hôtel dans un état comateux; deux boîtes vides de véronal étaient encore près de lui; il aurait absorbé dix-huit cachets à 0,50 gr., soit 9 gr. de toxique.

Aussitôt son arrivée, on pratique un lavage d'estomac; le coma est complet, profond; le pouls est bien frappé, normal; la respiration est ample, régulière. Les réflexes tendineux et

cutanés sont abolis; le réflexe cornéen subsiste, très atténué; les pupilles sont en myosis.

Pas de selle; le malade rejette l'eau du lavement évacuateur. On pratique des injections d'éther et d'huile camphrée.

Le 12 décembre 1922, le lendemain, un sondage ramène un litre d'urines foncées ne contenant ni sucre, ni albumine. L'état comateux n'est pas modifié. Saignée de 400 gr. Toujours pas de selles. Le réflexe cornéen a disparu, le myosis persiste.

Le 13 décembre 1922, le malade a la trachée encombrée de mucosités, la respiration est stertoreuse, son visage cyanosé. On fait six litres d'oxygène sous la peau; la cyanose diminue, mais le gargouillement de la respiration n'est pas modifié par un nettoyage du pharynx. Le pouls est régulier à 100. Le malade meurt le soir à 9 h. 1/2, sa température est à 40°.

*L'autopsie* est pratiquée le 14 décembre 1922:

Reins augmentés de volume, tuméfiés, congestionnés. Les poumons sont le siège d'une congestion intense. Le foie est mou, dégénéré (?) en certains points. Lithiasse vésiculaire. Cœur droit très dilaté, avec insuffisance tricuspидienne. Surcharge graisseuse myocardique, surtout au niveau du ventricule droit.

Estomac très congestionné avec plaques ecchymotiques.

La strychnothérapie n'existant pas en 1922, nous avons pu relever l'observation de ce coma profond, progressif, mortel, rare maintenant, dû à un véronalisme massif. A noter la fièvre, le myosis, autant de facteurs d'une mauvaise évolution, la défaillance myocardique terminale, enfin les lésions cardiaques, hépatiques anciennes trouvés à l'autopsie, signalées depuis longtemps pour assombrir le pronostic.

### III. — ÉTUDE CLINIQUE ANALYTIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE BARBITURIQUE

Le syndrome toxique barbiturique comprend deux ordres d'éléments. Les uns appartiennent à la série feuro-psychiatrique : ce sont la somnolence, l'obnubilation intellectuelle avec parfois hallucinose, les manifestations cérébello-labrynthiques, les paralysies oculaires. Les autres d'ordre somatique comprennent la fièvre barbiturique et les accidents cutanéomuqueux, nous les étudierons successivement avec leur pathogénie.

#### A) *Le Syndrôme neuro-psychiatrique*

I. *Le coma*, que nous venons de décrire dans ses diverses modalités en constitue la base ; l'hypotonie musculaire (ACHARD), les alternatives de myosis et de mydriase (auteurs américains), son caractère le plus souvent vigil, c'est-à-dire formé d'alternatives d'agitation et de somnolence en constituent les caractères différentiels.

L'imprégnation des centres nerveux par les dérivés de la malonylurée en est la cause évidente, son mécanisme intime chimique ou physique n'est connu qu'imparfaitement ; cependant il faut savoir qu'au cours d'un coma barbiturique grave, ou même léger chez des sujets à reins déficients, le taux de l'urée peut augmenter et une nouvelle intoxication s'ajouter à la première, c'est ce que TARDIEU souligne sous le nom de « coma urémique secondaire et provoqué », en dé-

crivant le rythme de Cheyne-Stokes, le myosis serré (DE JOUGH et HERBOM) et l'hyperthermie.

II. *L'état de confusion mentale*, précède, accompagne ou suit presque toujours l'intoxication aiguë barbiturique:

a) Il la précède comme SCHNEIDER, LOGRE l'ont montré chez les toxicomanes de la malonylurée.

b) Il l'accompagne très souvent, nous avons déjà signalé le coma vigil barbiturique formé de périodes léthargiques calmes alternant avec des épisodes délirants d'ordre confusionnel, avec agitation ataxo-adydynamique, onirisme hallucinatoire et anxieux. Ces formes délirantes ont été signalées par Mac LÉAD sous le nom de « délire marmottant », c'est le « délire à voix basse » de Colle.

De plus, la confusion mentale constitue avec l'oligurie décrite par H. KREIS, les deux symptômes annonciateurs du coma barbiturique, nous avons retrouvé la première dans presque toutes nos observations.

c) Il la suit quelquefois; ainsi après la cessation du coma, MARTIN et MONTELIN ont constaté un état de confusion mentale avec agitation (voir observation VII).

On signale aussi des troubles intellectuels à la période de convalescence; ils sont difficiles à mettre en évidence chez ces psychopathes.

Il est un symptôme très particulier au barbiturisme aigu, décrit par LHERMITE et M<sup>lle</sup> LÉVY, TRELLE et LAGACHE, c'est l'hallucinoïse de type pédonculaire, analogue à celle qu'on rencontre dans certaines lé-

sions de cette région du cerveau et résultant d'une fixation métacéphalique du poison. « Le malade au sortir de sa crise aiguë voit se dérouler devant lui, le plus souvent à la demi-obscurité ou à la tombée du jour, une succession d'images qui ne sont généralement pas désagréables, des fleurs qui se déplacent sur son lit et s'assemblent en bouquet, des personnages qui traversent la pièce, des avions qui descendent du ciel. Le malade est bien éveillé et pleinement conscient, il se rend bien compte que les images sont irréelles (ce qui distingue l'hallucinoïse de l'hallucination) » (ROGER).

III. *L'atteinte des voies cérébello-labyrinthiques* est presque constante. On signale partout la démarche ébrieuse; c'est la « griserie barbiturique » de LOGRE, la « cuite » du Véronal et dérivés.

Nous avons retrouvé dans une de nos observations (N° VII) deux manifestations de même origine, déjà signalées: une dysarthrie de type particulier et surtout des secousses nystagmiformes horizontales, bilatérales dans les positions légèrement obliques du regard, qu'on a pu retrouver pendant deux jours, vers la fin de la période comateuse.

IV. *Les manifestations oculaires* sont d'une extrême fréquence, personnellement nous ne relevons que deux cas de diplopie passagère (observations II et VII) qui ont pu simuler la diplopie de l'encéphalite léthargique dans un cas de RIMBAUD et M<sup>lle</sup> SENTIS.

Cette analogie, exagérée par la somnolence trouve son maximum dans les relations de paralysies oculai-

res par TRELLES, ACHARD, etc., s'expliquant par la localisation mésocéphalique du poison.

MM. LÉVY VALENSI, L. JUSTIN-BESANÇON et BRIZARD montrent dernièrement l'utilité de certains nouveaux barbituriques méthylés à l'azote (du type de l'Evipan) pour faciliter l'exploration neurologique. Les auteurs recommandent de n'employer que de très faibles doses, par voie intraveineuse, de façon à obtenir seulement un sommeil fugace. Au cours de cette narcose, l'exploration neurologique révèle nombre de faits intéressants. Chez les malades où les signes d'irritation pyramidale sont relativement frustes ou difficiles à mettre en évidence, l'épreuve à l'Evipan fait rapidement apparaître le signe de Babinski. Ces auteurs énumèrent plusieurs autres constatations neurologiques faites dans les mêmes conditions.

Ces notions quasi-expérimentales attirent invinciblement notre attention sur le rôle dans la pathogénie de ces signes neurologiques, dont les troubles oculaires, d'un état antérieur particulier ; le suicide barbiturique ferait-il apparaître des altérations du système nerveux jusque là inaperçus ? Nous nous sommes longuement posé la question au sujet de la malade de notre observation II, hérédo spécifique, présentant passagèrement de la diplopie.

V. *Des troubles moteurs* comme l'hémiplégie partielle (STEWART, MAC NANGHTON), de petits signes d'irritation pyramidale, des troubles sensitifs comme l'anesthésie, les douleurs ont fait partie, mais rarement du syndrome neurologique de l'intoxication aiguë barbiturique.

## B) *Le Syndrome somatique*

Il est constitué par deux symptômes primordiaux : la fièvre et les réactions cutanées.

I. *La « fièvre barbiturique »*. C'est JACQUET et DEFORME qui signalaient les premiers l'hyperthermie accompagnant le barbiturisme aigu ; sur leur dix-neuf observations dix-sept sont affirmatives à ce sujet. Nous en relevons l'existence dans nos observations VI, VII et VIII, c'est-à-dire sa presque constance dans une intoxication importante.

Généralement au deuxième jour, la température, normale ou même abaissée, monte brutalement en clocher à 39°-40° ; elle est purement thermométrique, en s'accompagnant ni de frissons ni d'aucun signe de localisation viscérale et semble due à une atetinte toxique des centres thermorégulateurs.

Cette hyperthermie dure deux ou trois jours s'atténuant au fur et à mesure que l'intoxiqué sort de son coma.

II. *Le « barbiturisme cutané »*. Plus qu'au cours de tout autre intoxication aiguë, des manifestations cutanées sont de mise dans le barbiturisme, quelquefois pendant le coma, plus souvent pendant la convalescence.

Rien ne permet d'en prévoir l'apparition ; la quantité de toxique ingéré, le traitement mis en œuvre, l'intensité de la température n'ont pas d'importance. Généralement, c'est du neuvième au quinzième jour, qu'apparaît un prurit, disséminé, annonciateur d'une éruption d'un polymorphisme extrême.

Les nombreux travaux récents sur cette question de MAILLARD, de F. LÉVY et A. FIEHRER, les thèses de BROQUIN et FAVRE, nous permettent de distinguer deux types principaux : rubéoliforme et scarlatiniforme, et des formes cliniques plus rares.

a) *Type rubéoliforme* : C'est un érythème disséminé sur la totalité du corps, mais prédominant aux membres, sur la poitrine et respectant les plis de flexion, les éléments éruptifs sont formés de petites taches congestives, souvent réunies en placards et même associées à d'autres éléments hémorragiques ou vésiculeux.

b) *Type scarlatiniforme* : Il s'agit là d'un érythème diffus, sans intervalle, de peau saine, constitué de petits points congestifs très rapprochés, la transformation vésiculeuse ou ecchymotique est très fréquente.

Dans ces cas, la desquamation est la règle, des squames recouvrent les régions atteintes comme dans la scarlatine.

Quel que soit le type, le prurit existe constamment, il est intense et tenace, s'accompagne d'œdème et de cyanose.

c) *Formes cliniques* : Nous nous contenterons de les citer, ce sont : l'énanthème de la muqueuse buccopharyngée ; les ulcérations signalées par VILLARET, BITH et DESOILLE en 1932, étudiées par FABRE dans le *Monde Médical* d'août 1934 ; les types érysipéla-toïde, urticarien, bulleux (LAEDERICH et M<sup>me</sup> BERNARD), mixtes, etc...

Voici un cas remarquable de barbiturisme cutané, constaté dans le service de M. le Professeur ETIENNE, salle 16, lit 10.

## OBSERVATION VII

Mlle S... Sonia, 32 ans, licenciée en droit à N...

Le dimanche 25 novembre 1934, cette jeune fille s'amusa avec ses amies comme d'habitude et parut dans un état psychique normal, lorsque son entourage la reconduisit chez elle, vers 8 heures du soir.

Vers minuit, sa propriétaire est réveillée par des coups frappés contre la cloison qui la sépare de sa pensionnaire; elle se lève et trouve la jeune fille dans un état subcomateux.

Ce n'est que le lendemain, le lundi 26 novembre, à 9 heures du matin, que la malade entre à l'hôpital. Une amie l'accompagne, qui soupçonne une intoxication par le gardénal, car il s'agissait d'une habituée à cet hypnotique.

Examen à l'entrée: on constate un coma moyen; la respiration est normale, seulement entrecoupée de temps en temps d'une grande respiration stertoreuse. On remarque un léger dépôt blanchâtre au niveau des commissures des lèvres et des paupières.

Le réflexe à la lumière est conservé; le réflexe cornéen est aboli; les réflexes tendineux sont normaux aux membres supérieurs et inférieurs. Le réflexe cutané plantaire se fait normalement en flexion.

La malade réagit aux fortes excitations (dont le simple chatouillement plantaire) en retirant son membre excité; on note quelques mouvements spontanés des bras et de la tête.

Le pouls bat à 120, bien frappé; la tension artérielle est à 12,5-7; la température est à 37°5. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

A 9 h. 1/4, on pratique l'injection de 1 cgr. de strychnine intraveineux; quelques secondes après la malade contracte les membres, se retourne et tombe de son lit.

Un nouvel examen clinique donne des résultats identiques au précédent.

Voici la composition chimique du sang à ce moment (docteur Vérain):

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| Urée au litre de sérum (hypobromite).....    | 0,25 gr.  |
| Acide urique .....                           | 0,045 gr. |
| Cholestérine .....                           | 1,2 gr.   |
| Chlore au litre de sérum (exprimé en NaCl).. | 6,53 gr.  |

Au *point de vue urinaire*: présence, au microscope, des lamelles rectangulaires de véronal.

Le dosage chimique indique une proportion de 30 cgr. de véronal par litre (professeur Douris et M. Drouin).

A 11 heures, on fait 10 cm<sup>3</sup> d'alcool intraveineux; quelques instants après, les parents de cette malade arrivent et nous donnent quelques renseignements: elle serait soignée par le docteur C..., de N..., depuis trois ans, souffrait beaucoup pour des raisons inconnues; ce serait là la cause de son suicide. Le docteur C..., venu lui-même en fin de matinée, nous apprend qu'il traitait cette jeune femme insuffisante ovarienne, obèse, dysménorrhéique par des extraits ovariens et pluriglandulaires.

A 17 heures, 1 cgr. de strychnine intraveineux, la malade ne réagit pas; les excitations violentes la font à peine se débattre. Température: 37°9, pouls à 98.

Voici la nature et la quantité des médicaments utilisés par la suite:

Le 26 novembre: 3 cgr. de strychnine intraveineux, puis 2 après; 10 cm<sup>3</sup> d'alcool intraveineux; icoral: 1 cc.

Le 27 novembre: la malade est toujours dans le coma: alcool à 10 %; 5 cc. I.V. trois fois dans la journée; 0,01 de strychnine sous-cutanée; 0,01 de strychnine intraveineux; 0,01 de strychnine et spartéine: deux fois de suite; icoral; huile camphrée.

A 17 heures: coma entrecoupé de mouvements convulsifs; la nuit se passe, très agitée.

Le 28 novembre, à 10 heures, la malade dort d'un sommeil profond, avec de fréquentes interruptions de la respiration; quelques mouvements spontanés; réagit aux excitations.

Le réflexe cornéen réapparaît, net; les réflexes tendineux sont toujours abolis. Température: 36°3; pouls faible, non accéléré; poumons: R.A.S.

A 11 heures, un centigramme de strychnine intraveineux; la malade ouvre les yeux aussitôt après l'injection et fait quelques mouvements. Il n'y a ni sucre, ni albumine.

On note *un nystagmus spontané* dans les positions légèrement obliques du regard.

A 17 heures, on constate une abolition du réflexe pupillaire à la lumière; cependant l'intoxiquée prononce spontanément quelques mots inintelligibles.

A 18 heures, 1 cgr. de strychnine intraveineux.

A 18 h. 30, la malade est très agitée; elle s'assoit et se lève fréquemment dans son lit, ouvre souvent les yeux, mais son regard est sans expression.

Le 29 novembre, à 10 heures du matin, la malade est éveillée, est agitée, dit des mots incohérents et présente encore son nystagmus. Les réflexes tendineux sont normaux.

A 18 heures, elle avoue avoir pris, le dimanche 25 novembre 1934, à 9 heures du soir, vingt comprimés de véronal à 0,50 gr. (soit 10 gr. de toxique).

On pratique encore 1 cgr. de strychnine intraveineux; aussitôt l'injection, léger trismus qui disparaît bientôt.

Le 30 novembre (cinquième jour après l'absorption du toxique), l'agitation a duré toute la nuit; notre intoxiquée parle sans cesse, sans suite, s'inquiète de sa propreté corporelle, du fard de son visage et de ses lèvres.

Elle se plaint de douleurs dans les bras et les jambes; nous nous apercevons de la présence d'un *érythème mixte, morbilliforme* à la partie antérieure des cuisses, des jambes, postérieure des bras et des avant-bras, respectant les plis de flexion, *scarlatiniforme* au niveau de la partie externe et bicipitale du bras droit, excessivement douloureux, chaud et

accompagné d'un prurit insupportable. Pas d'adénopathie axillaire, d'énanthème buccal, ni de température.

Le nystagmus persiste; on note un ptosis bilatéral (?) et, vers 14 heures, la malade signale *une diplopie* très nette avec baisse notable de l'acuité visuelle.

A 18 heures, l'éruption est mal supportée, pourtant elle parle sans arrêt et fait des réflexions amusantes, moins tristes qu'hier au réveil.

Le 1<sup>er</sup> décembre 1934, phénomènes douloureux sous forme de crampes, fourmillements dans les quatre membres; notre suicidée essaie de se lever, mais est prise de vertige.

L'éruption est inchangée.

Le 2 décembre, la température est à 39°; le pharynx est rouge, la langue rôtie, la gorge sensible à la déglutition et à la pression. Céphalées. Légère matité du sommet droit.

L'érythème des bras est presque disparu.

Le 3 décembre 1934, la température est tombée et les signes subjectifs précédents ont disparu; la malade semble complètement guérie lorsque *une éruption de type urticarien apparaît, transitaire*.

Dans les jours qui suivent, une douleur persiste au niveau du biceps droit, siège de l'érythème primitif, se précise; la peau rougit, se tuméfie; il apparaît une fluctuation et l'incision laisse échapper un pus abondant, formé de streptocoques.

Suites normales; la malade est presque complètement guérie pour le 15 décembre 1934.

Il nous est facile à ce moment de remarquer son psychisme particulier: sa mythomanie, son souci de l'entourage, en particulier masculin, son esprit confus et anormal; nous avons relevé sur la poitrine au niveau de la région précordiale des cicatrices marquées, d'après la malade il s'agirait de coups donnés par les gardes soviétiques au cours d'une évasion, plus pro-

saïquement sa famille nous rend compte d'une tentative manquée de suicide.

*La pathogénie du barbiturisme cutané* est très discutée ; PASTEUR VALLERY-RADOT croit à une *réaction anaphylactique*, JOLFRAIN aurait constaté des cas de sensibilisation aux barbituriques avec cuti et intradermoréactions accompagnées de crise hémoclasique.

Nous écartons l'*hypothèse photosensibilisatrice*, puisque les éruptions barbituriques ne sont plus fréquentes en été et dans les pays chauds.

Il nous est également difficile d'admettre, comme le soutient MILIAN, l'existence de germes voisins de ceux d'une fièvre éruptive.

Nous pensons, avec CHAVANY et MAILLARD, à un *déséquilibre neuro-végétatif total* créant un terrain favorable à l'éclosion des accidents cutanés du barbiturisme.

---

## CHAPITRE IV

### ÉVOLUTION ET PRONOSTIC DU BARBITURISME AIGU

---

C'est un des problèmes les plus intéressants; malheureusement des plus difficiles au cours de l'intoxication aiguë barbiturique que d'en prévoir l'issue.

Grâce à la connaissance de l'anamnèse, à l'observation de l'allure du coma, à la suspicion continuelle d'une complication toujours possible, à l'examen complet et répété du sang, le praticien peut, au lit du malade évaluer ses forces et ne rien attendre du hasard.

1° Il est certain que la dose du toxique ingérée a son importance, les cas paradoxaux de susceptibilité individuelle sont heureusement la minorité, sa nature de même, véronal et rutonal sont à préférer à dial et gardénal. Il est nécessaire aussi de tenir compte des vomissements et de la possibilité d'une intoxication associée.

L'âge du sujet, son état antérieur, ses tares: la spécificité héréditaire, les lésions cardio-rénales et hépatiques pèsent lourdement sur le pronostic.

2° L'allure clinique revêtue par l'intoxication n'offre pas toujours des renseignements très sûrs; la

gravité du coma, le myosis sont de mauvais augure, mais les véritables signaux d'alarme sont les symptômes qui traduisent les défaillances hépatique, rénale, pulmonaire ou cardiaque.

## I. — SYNDROME D'ATTEINTE HÉPATIQUE

Il se traduit par l'oligurie souvent très marquée, l'émission d'urines foncées chargées en urobiline, en sels et pigments biliaires ; on peut même y trouver des traces de glucose. Dans sa thèse de Lyon 1923. Auguste MAÎTRE constate même les stigmates sanguins d'une crise hémoclasique, la cellule hépatique est donc bien atteinte.

## II. — SYNDROME D'ATTEINTE URINAIRE

L'oligurie connaît aussi une origine rénale, c'est le symptôme initial et précurseur de l'albuminurie. Le plus souvent, c'est un anneau de peu d'importance disparaissant en quelques heures, on constate rarement la présence de cylindres, de sang, dans les urines, traduisant une néphrite aiguë, quelquefois hémorragique (MAC-LÉOD).

L'élévation du taux de l'urée est observée inconstamment. TARDIEU et ACHARD la nient ; FLANDIN la trouve fréquente dans les intoxications aiguës, son taux peut atteindre 0,50 ou plus dans les premiers jours, mais souvent il ne s'élève que le deuxième ou troisième jour pour atteindre 0,60 g., 0,75 g., vers le cinquième jour et diminuera aussitôt. Ces azotémies pourraient d'ailleurs connaître une origine extra-ré-

nale, mais il est certain que les modifications du taux de l'urée sont indépendantes des réactions thermiques.

### III. — SYNDROME D'ATTEINTE RESPIRATOIRE

Le poumon peut réagir de diverses manières aux dérivés malonyluriques. Des foyers pneumoniques ou bronchopneumoniques vrais peuvent apparaître (cas de M<sup>me</sup> BERTRAND-FONTAINE), ce sont des exceptions; d'autres auteurs ont observé des congestions hypostatiques banales; plus en rapport avec l'intoxication barbiturique, on signale des foyers de condensation hémorragiques et surtout des altérations curieuses, purement fonctionnelles, d'atélectasie pulmonaire, se traduisant uniquement par l'absence de la respiration.

La pathogénie de ces troubles pulmonaires est bien inconnue, si l'on élimine le facteur infectieux de la broncho-pneumonie, le facteur mécanique de la congestion des bases, pour FLANDIN, CHAVANY, la plupart de ces complications seraient d'origine neuro-sympathique comme en témoignent leur apparition et leur disparition brusques au cours et avec le coma, sans laisser de séquelles.

Nous nous sommes demandés pourtant, si ces lésions passagères pouvaient avoir une influence sur le réveil ou l'apparition ultérieure d'une affection pulmonaire, comme la tuberculose, nos observations précédentes ne nous permettent pas de conclure, faute de recul; la littérature médicale est muette à ce sujet.

Cependant, voici l'observation d'une intoxiquée du service de M. le Professeur ETIENNE que nous présentons à l'appui de notre hypothèse.

### OBSERVATION VIII

N... Clotilde, 26 ans, foraine (salle 14, lit 9).

La malade est amenée à 10 h. 30 du matin, le 14 mai 1934 ; elle vient d'être trouvée dans sa chambre. Elle est dans une torpeur assez profonde ; cependant, elle réagit aux excitations et aux piquûres.

Les réflexes achilléens et rotuliens cutané plantaire, abdominaux et pharyngé, sont abolis.

L'œil est terne, la pupille en position intermédiaire ; il n'y a pas de myosis, ni de mydriase.

Le réflexe à la lumière est aboli ; il reste une légère sensibilité cornéenne.

Le pouls est à 104 à la minute ; le cœur paraît normal à l'auscultation.

La respiration est un peu accélérée, stertoreuse par encombrement trachéal, pas de cyanose.

On sonde la malade ; il y a 200 cc. dans la vessie ; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

*Evolution et traitement.* — A 12 heures : lavage d'estomac au tube de Faucher, avec deux litres d'eau ; on retire des débris alimentaires que l'on peut assimiler à de la salade. Saignée de 250 cc. Injection d'huile camphrée (10 cc.). Caféine (25 cgr.). Spartéine. Sulfate de strychnine : 5 milligr. par voie intraveineuse et 5 milligr. par voie buccale.

A 17 heures : injection intraveineuse de 5 milligrammes de sulfate de strychnine. La malade est dans le même état qu'à son entrée. Pouls : 100 ; température : 38°1 ; urines : 600 cc.

Le 15 mai 1934 : température : 39°1 ; pouls : 120. Encombrement trachéal par mucosité ; nombreux râles secs aux bases pulmonaires. Pas de râles humides.

A 10 heures: sulfate de strychnine, 1 centigr. par voie intraveineuse. Coramine, 1 cc. par voie intraveineuse. Caféine, huile camphrée par voie sous-cutanée.

La sensibilité commence; les réflexes à la lumière sont toujours abolis. Immédiatement après la piqûre, la malade présente quelques mouvements, du battement des ailes du nez. Les réflexes rotuliens réapparaissent.

A 12 h. 30: nouvelle injection de sulfate de strychnine, 1 cgr. par voie intraveineuse.

A 18 h. 30: nouvelle injection intraveineuse de sulfate de strychnine plus coramine: 3 cc.

La malade se plaint faiblement au moment de la piqûre; toujours pas de réflexe pupillaire à la lumière.

Le 16 mai 1934: la température est en baisse: 38°1. Pouls: 115. La malade a uriné abondamment dans son lit. Urines prélevées à la sonde: 25 cc. sont claires; il n'y a ni sucre, ni albumine.

Les réflexes rotuliens existent, mais faibles, de même que le réflexe à la lumière; la sensibilité cornéenne est abolie.

8 heures. Sulfate de strychnine: 1 cgr. intraveineux. Sulfate de strychnine: 1 cgr. sous-cutané. Coramine intraveineux: 3 cc. Caféine: 0.25 sous-cutané.

10 heures. Sulfate de strychnine: 1 cgr. intraveineux. Immédiatement après la piqûre, la malade est prise de battement des ailes du nez, la respiration s'accélère; les réflexes sont très vifs. La malade est prise d'une quinte de toux très intense qui dure une dizaine de minutes. *Carbogène sous-cutané*.

11 h. 45. Sulfate de strychnine: 1 cgr. sous-cutané.

18 h. 30. Sulfate de strychnine: 1 cgr. intraveineux. La malade semble sortir de sa torpeur, elle réagit à la piqûre, elle gémit. On dégage l'arrière-gorge encombrée de mucosité. La malade remue dans son lit. Quinte de toux après la piqûre.

Le 17 mai 1934: dans la nuit on a injecté 1 cgr. sous-cutané de sulfate de strychnine. Le matin, la malade remue, ouvre les yeux et semble s'orienter. Injection intraveineuse de 10 cc. d'éthyl-pneumine,

11 heures. Le pouls paraît un peu mou: solu-camphre + 3 milligr. de strychnine. Caféine (25 cgr.).

17 heures. Injection intraveineuse d'éthylpneumine + 5 milligr. de strychnine.

18 mai: la malade cause nettement; elle paraît complètement rétablie; se plaint de céphalées et de soif intense. L'auscultation ne révèle rien d'anormal, quoique la température soit remontée à 39°2. Langue très sale. Urines rares: 400 cc., rouges, chargées. Sucre: 0. Albumine: 0. La malade avoue avoir absorbé dix-huit cachets d'une poudre blanche; ces cachets étaient destinés à la faire dormir (?). Il semble s'agir de véronal. Elle voulait mourir par suite de déconvenues sentimentales et matérielles.

19 mai 1934: la malade continue à s'améliorer. Cependant on suspend la strychnine, car on remarque une certaine rigidité. On continue les tonicardiaques, caféine, coramine et éthylpneumine.

20 mai 1934: la malade présente *des quintes de toux*. Température: 38°5. *Respiration rude, dans toute l'étendue du champ pulmonaire. Respiration soufflante au sommet gauche.*

24 mai 1934: toux disparue. Température: 37°. Etat saburral des voies digestives; inappétence. Point douloureux vésiculaire. Urines: 800 cc. par jour; haute en couleurs, chargées en phosphates.

28 mai 1934: *la malade présente toujours des quintes de toux chaque fois qu'elle change de position. L'auscultation pulmonaire révèle une respiration soufflante au sommet droit, et une diminution de la respiration à la base gauche. Dans tout le reste du champ pulmonaire: respiration rude et humée. Température oscillant entre 37°5 et 38°; pas d'expectoration. Inappétence.*

2 juin 1934: *toujours toux quinteuse.*

6 juin 1934: même état, la malade est très pâle. A l'auscultation: *râles humides périhiliaires*. Température: 38°5, pouls rapide; se plaint d'une douleur de l'hémothorax droit. On sent mal la pointe du cœur, les bruits sont mous, lointains.

On pratique l'examen des crachats: absence du B.K.

18 juin 1934: *râles humides à la base du poumon gauche*. Souffle bronchique intense au sommet droit. Toux persiste, pas de crachats. Température: 37°-38°6.

Le second examen des crachats reste aussi négatif, malgré l'iodure de K administré pour faire expectorer la malade et la technique de l'homogénéisation.

*La radioscopie* montre une obscurité accentuée des sommets, persistant dans la toux; limitation des mouvements du diaphragme et *obscurité du champ pulmonaire*. *La radiographie nous révèle l'infiltration de la base du poumon gauche et du hile droit*.

Dans les semaines qui suivent, une très légère amélioration de l'état général se fait; la température oscille entre 37° et 38°.

On pratique encore un examen des crachats qui reste négatif pour le B.K., mais on constate quelques fibres élastiques.

Le 6 juillet 1934: le laboratoire nous apprend *que les réactions de Calmette et de Verne prouvent la présence d'anticorps tuberculeux dans le sérum*.

7 août 1934: deux autres radiographies pratiquées depuis révèlent *des lésions fibro-caséuses avec tendance au ramollissement*.

La malade sort le 22 août et refuse d'entrer dans un sanatorium.

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue: il s'agit d'un coma barbiturique moyen, soigné efficacement par un traitement mixte (strychnine, coramine, carbogène, tonicardiaques), mais ayant fait apparaître une tuberculose pulmonaire évolutive. Avant cette intoxication la malade ne présentait pas de signes cliniques apparents d'atteinte pulmonaire, cependant elle a été traitée il y a quelques années pour une fistule anale, vraisemblablement

d'origine bacillaire. Il est intéressant d'insister sur ce fait que le barbiturisme aigu a pu favoriser chez notre malade l'évolution d'une tuberculose pulmonaire, jusque-là torpide.

#### IV. — SYNDROME D'ATTEINTE MYOCARDIQUE

CARRIÈRE, HURIEZ et VILLOQUET ayant étudié chez le lapin les anomalies électrocardiographiques provoquées par l'intoxication ont pu également chez l'homme établir un « électropronostic » basé sur les tracés obtenus.

Dans les cas mortels d'évolution longue, il apparaît des tracés de bas voltage, des tracés dits de blocs incomplets et présumés de branches, des troubles de conduction hisienne et myocardique. Et alors que l'action isolée de la strychnine sur le cœur amène un ralentissement important du rythme cardiaque et surtout une exagération de l'onde T, l'observation de cas à évolution finale favorable, traités par ce médicament, a montré aussi des tracés présentant exclusivement une anomalie transitoire de l'onde T fortement amplifiée, et rappelant parfois l'onde T en dôme décrite par PARDEC dans l'infarctus du myocarde.

La tachycardie, la dissociation du pouls et de la température, la petitesse du pouls, l'hypotension, la dyspnée sont les signes cliniques avant-coureurs d'une défaillance myocardique souvent brutale. Bientôt apparaît l'arythmie de plus en plus désordonnée, le pouls devient incomptable, imperceptible.

3° Deux ordres d'éléments sont susceptibles encore

de fournir des renseignements importants sur l'évolution du coma: la fièvre et les réactions leucocytaires.

a) La fièvre barbiturique d'après FLANDIN, JOLY et CARLOTTI (Société Médicale des hôpitaux de novembre 1933) n'aurait qu'une valeur relative dans le pronostic.

Avec JACQUET, RIVET et SAMBRON, ils distinguent schématiquement, des comas favorables où la fièvre en clocher est transitoire et légère (inférieure à  $39^{\circ}5$ ) et des comas à évolution fatale où la fièvre en plateau est très élevée ( $40^{\circ}$ ) et persiste jusqu'à la mort.

b) Les réactions leucocytaires seraient pour FLANDIN, pour DENÉCHAU et BONHOMME d'une plus grande importance; ils concluent ainsi:

« Pas d'hyperleucocytose, avec inversion de la formule leucocytaire: mauvais pronostic.

« Hyperleucocytose polynucléaire avec clocher thermique tardif de courte durée: Bon pronostic.

« Hyperleucocytose avec polynucléose, hyperthermie précoce et prolongée: mauvais pronostic ».

Ces constatations retrouvées en gros pour la température dans plusieurs de nos observations sont d'un réel intérêt, mais, de l'avis de FLANDIN lui-même, il serait erroné en tous cas prématuré de se baser sur des formules schématiques et d'attacher une valeur trop grande à ces éléments de pronostic, tenons compte plutôt de la précocité, de la nature du traitement, et de l'état antérieur de l'intoxiqué.

---

## CHAPITRE V

### DIAGNOSTIC DU BARBITURISME AIGU

---

En présence d'un coma profond, d'un coma léger, d'une ivresse ou d'une agitation douteuses, l'esprit du médecin doit se plier à passer successivement par trois étapes diagnostiques :

1° Eliminer les comas et les agitations de nature diverse, c'est le Diagnostic clinique différentiel.

2° Rechercher les signes de présomption de l'intoxication barbiturique, c'est le Diagnostic clinique positif.

3° Rechercher les signes de certitude de l'intoxication aiguë barbiturique ; c'est le Diagnostic toxicologique.

#### I. — DIAGNOSTIC CLINIQUE DIFFÉRENTIEL

Il s'agit d'un comateux ou d'un homme ivre, il est conduit d'urgence à l'hôpital, souvent la nuit ; personne ne l'accompagne, ou son entourage ne peut donner aucun renseignement utile ; le médecin en est réduit à l'examen objectif.

De tous les états d'agitation, les délires éthyliques sont les plus fréquents, on doit y penser en premier ;

l'odeur caractéristique de l'haleine et des vomissements, le faciès congestif, le tremblement, l'hépatomégalie mettront le praticien sur la bonne voie. Quant aux ivresses éthérique, strychnique, muscarienne et surtout non toxiques, leur diagnostic est d'une extrême difficulté et ne peut s'affermir que par l'évolution.

En face d'un coma, les origines traumatiques médicales par lésions cérébrales (hémorragie, ramollissement, tumeur) sont faciles à dépister; pourtant, la particularité des signes de localisation constatés (paralysies oculaires), encore plus que leur absence, fait naître la confusion (encéphalite épidémique: HASSIN et WIEN, RIMBAUD et M<sup>lle</sup> SENTIS, TARDIEU).

Les comas auto-toxiques, urémique et diabétique, feront leur preuve par la clinique, les signes urinaires et sanguins, plus que pour d'autres, il faudra rechercher systématiquement une association possible.

Les comas hétéro-toxiques sont les plus difficiles à différencier de la narcolepsie barbiturique.

Si le coma alcoolique peut quelquefois la simuler à s'y méprendre, on l'en distinguera par ses circonstances, sa courte durée, ses vomissements; le coma oxycarboné très fréquent lui aussi s'accompagne de troubles respiratoires intenses et d'une coloration rose vif des téguments, parfois l'examen spectroscopique du sang pourra seul en affirmer la nature, que l'efficacité de la thérapeutique par le carbogène, aussi nette dans les deux alternatives, ne permettait pas de faire supposer.

On a voulu aller plus loin et prétendre départager à coup sûr de l'empoisonnement barbiturique, les

comas par les opiacés, par les solanées vireuses, jusqu'aux intoxications par des hypnagogues; physiologiquement semblables aux dérivés de la malonylurée (adoline, bromural, sulfonal, trional). Les signes psychiques de l'intoxication par l'opium, mélange de lucidité et de somnolence, étudiés par DUPRÉ et LOGRE, ont une réelle valeur diagnostique, lorsqu'on trouve des traces de piquûres, des cicatrices d'abcès; dans les autres cas, la confusion est inmanquablement commise et le problème se trouve transplanté dans le domaine de la médecine légale.

## II. — DIAGNOSTIC CLINIQUE POSITIF

De tous les signes précédemment décrits de l'empoisonnement aigu barbiturique, aucun n'est caractéristique, la réunion de plusieurs d'entre eux est d'une importance plus grande; voici les principaux éléments servant de base sûre au diagnostic: le sommeil naturel et calme, entrecoupé de périodes d'agitation confuse, l'hypotonie, les alternatives de myosis et de mydriase, la fièvre, les éruptions cutanées polymorphes, et enfin la prédominance au cours d'un coma toxique de l'atteinte des centres basilaire neuro-végétatifs.

Nous croyons pouvoir parler à la fin de ce paragraphe de l'épreuve thérapeutique, comme moyen excellent de diagnostic; lorsque le médecin aura éliminé les différentes causes possibles de coma, lorsque son attention sera attirée vers une origine barbiturique par les signes de présomption précédente, la

toxicité de la strychnine n'est pas telle, qu'il ne lui soit permis d'en essayer prudemment l'action, sans risquer d'ajouter une seconde intoxication à la première. L'apparition d'un trismus persistant, le déclenchement d'une crise tétanique, l'agitation croissante, l'exagération des réflexes tendineux, tous, signes d'intoxication strychnique feront ralentir ou cesser l'emploi de ce médicament.

### III. — DIAGNOSTIC TOXICOLOGIQUE

Ce sont les éléments tirés de l'enquête étiologique, qui permettent au clinicien d'avoir la quasi-certitude du diagnostic; le malade avoue lui-même le genre de son suicide, plus souvent on constate sur la table de nuit, dans les vêtements, dans le sac à main la présence d'un ou de plusieurs tubes vides de barbiturique; le médecin doit alors reconnaître la présentation, la façon des différentes spécialités pour se faire une idée sur la dose du toxique:

Gardénal: tubes de comprimés: à 0,10, n° 20; à 0,05, n° 30; à 0,01, n° 80.

Véronal: présentation très variable, généralement en tube de dix comprimés à 0,50 ou 0,25; existe en vrac également (comprimés ou cachets à 0,50 ou 0,25).

Dial: tube de douze comprimés à 0,10.

Somnifène: flacon de 10 cc. (1 cc. = 0,10 de véronal + 0,10 de numal).

Dans les cas douteux qui nous intéressent, il est possible de mettre en évidence dans l'organisme du comateux; la présence du dérivé toxique, nous ne

saurons en étudier les techniques chimique et biologique sans envisager auparavant l'élimination et la localisation de ces poisons.

*A) Elimination et fixation des dérivés barbituriques*

Quelquefois rejetés avec les vomissements, évacués en petite partie par voie intestinale, le poison ingéré passe dans la circulation et s'élimine constamment par les urines.

MM. PAGET, P. DAVID et DESODT de Lille ont mis au point, une technique de dosage sûre et rapide, qui leur a permis d'étudier les variations horaires et journalières de l'élimination toxique urinaire.

La voie d'administration du poison, sa dose; sa nature (gardénal ou véronal) la font varier de 50 à 90 %, de toute façon, elle n'est jamais totale, sa courbe commence de cinq à dix heures après l'ingestion, croît rapidement et atteint son maximum qu'elle conserve pendant quatre à cinq jours, pour descendre progressivement ou brutalement à un taux plus bas, pendant cinq jours encore.

La présence, à doses importantes, des dérivés barbituriques dans le sang est constante (ACHARD et BONTRoux), elle serait fréquente dans le liquide céphalo-rachidien d'après PAGET, sa répartition dans les différents organes est très discutée, l'importance relative des doses fixées sur le foie et le système nerveux est très différemment appréciée par les auteurs; ces différences réelles donneraient la raison des prédominances symptomatiques ou des tolérances individuelles.

B) *Techniques de recherches  
du barbiturique ingéré*

Les travaux de VAN ITALLIE et STENHAUER, de KOHN-ABREST, de FABRE, de PARRI, de LAGARCE et ceux plus récents de PAGET, de DESODT de Lille, nous placent sous la main des réactions assez pratiques pour mettre en évidence les dérivés barbituriques.

Avec le Professeur PAGET de Lille, avec FLANDIN, nous préconisons quelques procédés rapides d'identification de ces hypnotiques, les premiers sont d'ordre physico-chimiques, les seconds d'ordre biologique; là encore le praticien procèdera en deux étapes: d'abord rechercher le barbiturique, puis enfin l'identifier.

a) Méthodes *chimiques* de recherches du toxique. Nous avons à notre disposition deux réactions principales:

1° *Méthode de Parri*: Elle consiste à prendre I ou N cc. de solution alcoolique du produit suspect (obtenue par pulvérisation des comprimés ou bien s'il s'agit de cachets, l'essai portera sur la poudre qu'ils contiennent), d'y ajouter une goutte d'une solution aqueuse de nitrate de cobalt à 10 % et une goutte d'ammoniaque au 1/10; dans les cas positifs (barbiturique), on obtient une coloration mauve.

Les concentrations des réactifs employés doivent être respectées, l'ammoniaque en particulier doit toujours être diluée, la dilution au 1/20<sup>e</sup> doit cependant pas être dépassée.

La réaction n'est pas d'une très grande sensibilité; nette et stable à partir de quelques milligrammes de barbiturique dissous dans 1 cc. d'alcool (7 mgr. de véronal, 8 mgr. de gardénal et de dial) elle est inconstante et disparaît rapidement en dessous de ces concentrations.

Signalons que les combinaisons sodées et le somnifène donnent directement par l'addition de sel de cobalt une coloration légèrement mauve, qui s'accroît encore par mélange avec l'ammoniaque. Certains sels auraient une action empêchante; PAGET et DESODT ont remarqué que l'acétate de zinc et le sulfate de soude atténuent la coloration, l'action du premier sel étant toutefois beaucoup plus marquée que celle du second.

2° *Méthode de Paget et Desodt.* — Ces auteurs, en cherchant le moyen de stabiliser la coloration de Parri dans les solutions très diluées de barbituriques ont pu trouver une nouvelle réaction, qui nous semble présenter quelques avantages sur la précédente.

Voici le mode opératoire: Réaliser le mélange: 2 ou 3 cc. de solution alcoolique de toxique, une goutte d'azotate de cobalt à 10 % et une goutte de cyanure de potassium à N/100.

Agiter et mettre une goutte d'ammoniaque diluée au 1/20°. On obtient une coloration variant du rose au rouge groseille, suivant la concentration barbiturique de la solution envisagée.

La coloration est plus stable et un peu plus sensible que celle de Parri. Les gardénal, dial, véronal, ru-

tonal, etc..., donnent encore des colorations, certes fugaces, mais cependant observables à des dilutions qui ne réagissent plus à l'azotate de cobalt pur (4/10°, 5/10°, 6/10° de milligr.).

Ces deux réactions sont d'une exécution très simple; elles ne nécessitent que des réactifs d'emploi presque quotidien et peuvent être effectuées n moins d'une minute.

Nous ne citerons que pour mémoire, les réactions d'Ogier et Kohn-Abrest au nitrate mercurieux, de Fabre, de Bloch et Deglande plus complexes, inutilisables au lit du malade, véritables moyens du diagnostic post-mortem.

b) *Méthode biologique de recherche du toxique.* — MM. C. FLANDIN, Jean BERNARD et François JOLY considèrent que les méthodes chimiques, nécessitant une purification préalable ne peuvent être réellement pratiques, et l'on est encore à chercher pour les barbituriques une réaction simple comparable à celles qui servent à déceler le glucose, les corps cétoniques, les pigments biliaires.

Ils pensent leur substituer une épreuve physiologique par inoculation au lapin du liquide douteux (sang, liquide céphalo-rachidien, urines); voici leur technique:

« On prélève 5 à 10 cc<sup>3</sup> du sang et des urines du malade, et l'on inocule respectivement l'un et l'autre échantillon à deux lapins de poids moyen. L'inoculation peut être faite par la voie sous-cutanée ou intra-péritonéale, ou, en ce qui concerne les urines, par la

voie intraveineuse. Si l'échantillon injecté contient du toxique peu de temps après l'inoculation, l'animal s'endort, et meurt, si la dose ingérée a été trop forte».

Ces auteurs ont pu même, chez des comateux traités par la strychnine suivre les progrès de l'antagonisme médicamenteux en constatant chez l'animal, l'apparition de signes d'intoxications strychniques.

Ces différentes méthodes chimiques et expérimentales ont été utilisées dans un but de dosage pondéral du toxique présent dans les humeurs, les modifications de technique nécessaires encore bien obscures, rangent ces épreuves dans le travail du médecin de laboratoire.

f) *Méthodes d'identification du toxique.* — Elles consistent en la détermination précise du barbiturique ingéré (véronal, gardénal, dial ou somnifère, etc.), elles aussi intéressent plus le chimiste que le clinicien.

De nombreux modes opératoires ont été préconisés, citons seulement le procédé de détermination du point de fusion de Strzyzowski, celui de Van Itallie et Van der Veen basé sur la recherche cristallographique de combinaisons barbituriques — argent, la technique de Fabre au xanthidrol et de multiples moyens chimiques aussi nombreux qu'infidèles.

Nous n'indiquerons ici que les moyens les plus simples et les plus précis: les réactions microchimiques de Denigès et les réactions colorées de Paget et Desodt, utilisant le réactif Millon.

A) *Réactions microchimiques de Denigès*

Il faut seulement avoir à sa disposition un microscope. On pulvérise quelques parcelles du produit et l'on ajoute une gouttelette d'ammoniaque dans laquelle la substance à identifier se dissout rapidement après mélange avec une baguette de verre. Puis, on porte au centre de la préparation une petite goutte d'acide sulfurique dilué au 1/10°. Ceci fait, on fait un examen direct au microscope, sans recouvrir d'une lamelle de verre.

Voici les caractéristiques micrographiques des principaux dérivés barbituriques :

Le véronal : lamelles rectangulaires isolées ou groupées ;

Le gardénal : cristaux en « oursins » ;

Le dial : lames hexagonales régulières, isolées ou superposées à la façon de cholestérol hydraté ;

Le soneryl : longues aiguilles généralement effilées à leurs extrémités et divergeant d'un centre.

L'allisopropylmalonylurée (sommifène) : lamelles hexagonales allongées ou petits rhombes.

Quant à l'allonal, composé d'allisopropylmalonylurée et de pyramidon, il faut pour le déceler, trouver le barbiturique précédent par les formes cristallines qui viennent d'être indiquées, et le pyramidon par les faisceaux de prismes jaunes allongées, rayonnant plus ou moins régulièrement autour d'un centre, formés par son union avec l'acide picrique.

Pour le rutonal, on laisse diffuser les deux liquides de la préparation l'un sur l'autre ; on observe alors

des lamelles hexagonales, le plus souvent imbriquées et même groupées « en feuillages ».

### B) Réactions colorées de Paget et Desodt

Si le pharmacien ou le médecin n'ont pas de microscope à leur disposition, il leur est possible de pratiquer des réactions de coloration ou de précipitation, préconisées par PAGET et son élève DESODT dans sa thèse où l'on peut se reporter utilement pour les détails.

## RÉACTIONS DE PAGET ET DESODT

### I. — ACTION DU RÉACTIF DE MILLON SUR LES SOLUTIONS ALCOOLIQUES DE BARBITURIQUES

Prendre 0 gr. 05 de produit, dissous dans 2 ou 4 cc. d'alcool à 95 degrés et y ajouter cinq gouttes de réactif de Millon.

| Technique    | Gardénal                            | Dial                             | Véronal                       | Alcool pur (témoin) |
|--------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| —            | —                                   | —                                | —                             | —                   |
| id . . . . . | précipité blanc.                    | précipité blanc.                 | précipité blanc.              | précipité jaune.    |
| cc. HCl      |                                     |                                  |                               |                     |
| roid . . . . | précipité reste insoluble et blanc. | précipité partiellement soluble. | précipité insoluble et blanc. | »                   |
| cc. HCl      |                                     |                                  |                               |                     |
| naud . . . . | précipité se dissout.               | précipité se dissout.            | précipité se dissout.         | »                   |

II. — ACTION DU RÉACTIF DE MILLON  
SUR LES SOLUTIONS ACÉTONIQUES DE BARBITURIQUES

Prendre 0 gr. 05 de produit, dissous dans 2 ou 4 cc. d'acétone et y ajouter cinq gouttes de réactif de Millon.

| Technique<br>—    | Gardénal<br>—                                           | Dial<br>—                                    | Véronal<br>—                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|
| A froid . . . . . | très léger précipité blanc se dissolvant par agitation. | précipité blanc insoluble.                   | précipité blanc insoluble.     |
| A chaud . . . . . | précipité gris ardoise après l'ébullition.              | précipité avant l'ébullition (gris ardoise). | précipité gris ardoise tardif. |

## CHAPITRE VI

### TRAITEMENT DU BARBITURISME AIGU

---

#### I. — PRÉLIMINAIRES

Il y a encore peu de temps, les médecins essayaient sans grand espoir, ni grand résultat, les procédés employés dans les cas banaux d'empoisonnement : lavage d'estomac, vomitifs, lait, blanc d'œufs, café, etc.

TARDIEU a eu le mérite d'adapter ces méthodes au coma barbiturique, en les précisant, voici le traitement rationnel qu'il préconise :

1° Dans les premières dix heures, qui suivent le début du coma, pratiquer un lavage d'estomac.

2° Dans les intoxications sérieuses, faire une saignée abondante de 500 à 600 cc.

3° Alimenter artificiellement l'intoxiqué par la voie rectale, ou par la sonde œsophagienne, pendant toute la durée du coma.

4° Eviter les différentes complications en plaçant le malade en position demi-assise et en utilisant les toni-cardiaques et les diurétiques habituels.

Notons que TARDIEU recommande déjà, en 1924, la strychnine, mais à des doses hésitantes, variant de

0,005 gr. à 0,02 gr. par jour, par voie sous-cutanée, à titre de stimulant nerveux, de tonique général.

C'est le professeur IDE de Louvain, qui devait, nous l'avons dit, changer du tout au tout le traitement en instituant la strychnothérapie.

## II. — LE TRAITEMENT STRYCHNINÉ

Nous étudierons successivement la strychnine, l'antidotisme ou antagonisme barbiturique, strychnine et enfin la strychnothérapie proprement dite :

### A) *La strychnine*

C'est un des premiers alcaloïdes découverts; en 1817, PELLETIER et CAVENTON l'isolent de la noix vomique, semence du *Strychnos nux vomica*, où elle se trouve en proportion de 8 % environ; les semences de *Strychnos Ignatii* en contiendraient plus, environ 15 %.

Alcaloïde stable, levogyre, la strychnine est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, les huiles, soluble dans le chloroforme, sa formule brute est  $C^{21}, H^{22}O^2$ ; on emploie en thérapeutique le *sulfate de strychnine*, sel soluble à 1 p. 36.

Pris par voie buccale, ce dernier corps est très rapidement absorbé par la muqueuse du tube digestif et se fixe de préférence dans le foie, le rein et surtout dans la moelle épinière et le bulbe.

Mais cet alcaloïde se combine très lâchement avec les éléments de la cellule nerveuse. D'après ZUNZ, la strychnine y serait retenue par inhibition, en quelque

sorte mécaniquement, dans leur protoplasme, sans modification chimique. Elle n'est pas détruite dans l'organisme: ainsi un mélange par broiement de strychnine et de moelle épinière fraîche, traité par des solvants appropriés, libère avec facilité la totalité de son alcaloïde.

Son élimination se fait presque complètement par l'urine, la sueur, la bile. Une très légère partie est oxydée par l'organisme; aussi des phénomènes d'accumulation et d'accoutumance peuvent survenir dans l'emploi de doses importantes, rapprochées et continues.

Notons que HERMANN, CAUJOLE et JOURDAIN ont montré en 1931 l'élimination biliaire de la strychnine chez le chien chloralosé. PRISSTLEY, MARCOWITZ et MANN expérimentant chez le chien hépatectomisé ont pu conclure que la glande hépatique était capable d'arrêter et de détruire de fortes doses de strychnine. Enfin, MARIE a prouvé, que les pigments biliaires et sanguins avaient le pouvoir de neutraliser cet alcaloïde.

En thérapeutique, la dose habituelle utilisée, est de 1 à 10 mgr. par jour; quelquefois des doses supérieures sont employées, en particulier dans l'alcoolisme aigu (16 à 20 mgr.). La *dose mortelle est de 4 à 8 cgr. pour l'adulte* et de 7 à 8 mgr. pour l'enfant, qui paraît beaucoup plus sensible à l'action de cet alcaloïde.

L'action de la strychnine est surtout stimulante sur le système nerveux central et périphérique. A notre point de vue, son pouvoir sur les centres bulbo-mé-

dullaires fait toute son importance; elle en est un stimulant énergétique et par conséquent constitue un puissant moyen de neutraliser par une action inverse sur un même centre, les dépresseurs du bulbe et de la moelle.

Il ne semble pas que l'action de cet alcaloïde atteigne le cerveau; un animal décapité se tétanise immédiatement sous l'action de la strychnine.

Les phénomènes spasmodiques habituellement provoqués par ce poison sont le trismus, les contractions cloniques et toniques, allant jusqu'au « tétanos strychnique » et à un degré moindre, l'excitabilité, l'insomnie, l'agitation, le tremblement, l'exagération des réflexes.

#### B) *L'antidotisme ou antagonisme barbituriques-strychnine*

Les médecins connaissent depuis longtemps l'action du curare dans l'empoisonnement par la strychnine, notre maître le Professeur Maurice PERRIN la cite comme exemple typique d'antagonisme médicamenteux: « la dose mortelle de strychnine tue par les convulsions tétaniformes des muscles respiratoires et par l'asphyxie qu'elles entraînent. Ces convulsions n'apparaissent pas, quand on administre à temps du curare par la voie sous-cutanée. Elles cessent si on donne le curare pur après leur apparition. La paralysie déterminée par l'intoxication curarique empêche la contracture d'origine centrale due à l'empoisonnement par la strychnine ».

Depuis peu de temps, à la suite des travaux expérimentaux de HAGGARD et GREENBERG sur lesquels nous reviendrons, certains cliniciens américains, KEMPF, Mac GALLUM et ZERFAS, d'INDIANAPOLIS, ont en février 1933 rapporté onze cas d'intoxication strychnique traitée entre 1928 et 1932 par l'amytal de sodium. Ils concluent avec les expérimentateurs à un antidotisme net, en ajoutant « que l'amytal de sodium et le pentobarbital de sodium administrés par voie veineuse sont des moyens définitifs pour sauver la vie dans l'intoxication strychnique chez l'homme ». En juillet 1933, S. STALBERG et DAVIDSON rapportent un cas similaire. Enfin, quelques mois plus tard à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris de Novembre, MM. Jean PARAF et Jean BERNARD, citaient un cas d'intoxication strychnique grave guérie par l'administration intraveineuse à doses massives d'un barbiturique (sommifène).

L'idée ingénieuse d'une réversibilité possible fut admise après les Américains par IDE, qui transplantant aussi les données expérimentales dans le domaine clinique publiait en juin 1933, un article retentissant dans la *Gazette Médicale de l'Est*, intitulé: « Antidotisme Gardénal-strychnine »; en voici les principaux passages:

« Depuis 1922, il ne devrait plus y avoir de morts par le véronal ou gardénal, et s'il y en a encore, c'est la faute de la trop lente pénétration des littératures étrangères dans les milieux unilingues. L'antidotisme réciproque entre la strychnine et le gardénal n'est pas seulement un fait dûment établi et déjà bien con-

firmé, mais c'est un antidotisme qui dépasse de loin tout ce que la thérapeutique a jamais rencontré dans ce domaine...

« Dans l'antidotisme nouveau, il s'agit de doses cinq fois, dix et même trente fois mortelles en expérience de laboratoire... », c'est un phénomène si admirablement réciproque, que « la dose mortelle du poison annihile la dose mortelle du contrepoison, fait sans exemple antérieur dans la pharmacodynamie ».

Puis, l'auteur définit la « dose minima mortelle » la plus fréquemment observée et « la dose fatale » plus rare; il trace *enfin* le tableau du suicide barbiturique et d'après quelques lettres de médecins belges en indique la posologie thérapeutique »: ...la première injection d'un centigramme n'a encore rien fait, mais généralement le second centigramme, une heure plus tard, a non seulement coupé la stupeur, mais la malade s'est dressée, elle s'est mise à parler et à confesser sa tentative, qu'elle regrettera bientôt », et plus loin: on ne risque vraiment rien. L'homme semble même plus docile que le lapin ». (!)...

Remarquons en passant que le distingué Professeur de Pharmacodynamie de Louvain, enthousiasmé par les travaux américains nous fait un tableau intéressant mais malheureusement trop optimiste; ce n'est que dans les intoxications sans gravité, sans coma, qu'on peut parfois constater cette prompte « résurrection ».

Voici les faits, s'agit-il d'un antidotisme parfait comme le veut M. IDE, d'un antoginisme comme on l'admet de plus en plus, comme nous le pensons nous-

mêmes, nous ne saurions en discuter utilement, sans connaître la définition exacte de ces deux termes.

Nous l'empruntons à notre maître, M. le Professeur Maurice PERRIN (dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale* de mars 1934): « L'antagonisme combat les effets du toxique par une « action inverse, ou empêchante sur l'économie, « L'antidote en s'attaquant au poison qu'il modifie chimiquement, rend impossible l'éclosion des phénomènes morbides ».

« Ces deux méthodes de protection passive, antagoniste et antidotaire, ont donc des mécanismes d'action parfaitement distincts... », et plus loin, « la plupart des auteurs conçoivent la question de l'antagonisme d'une façon beaucoup plus large. Ils lui rattachent une foule d'actions protectrices, qui relèvent à notre avis de phénomènes très différents (métathèse).

« L'antagonisme est toujours partiel, c'est-à-dire qu'il consiste en une opposition entre quelques-uns, seulement, des effets pharmacodynamiques des deux substances envisagées. C'est pour cette raison qu'il ne protège au plus que contre une ou deux doses mortelles. Aux doses plus élevées que celles-ci, il existe un certain nombre d'effets non neutralisés, qui, encore peu apparents lorsque la dose est strictement létale, sont mortels pour leur propre compte ».

Voici les arguments cliniques, expérimentaux et thérapeutiques en faveur de la thèse de l'antagonisme barbiturique-strychnine :

1° Arguments *cliniques*: L'observation séparée des intoxications par le gardénal et des intoxications par la strychnine nous amène à affirmer ce premier élément de l'antagonisme: *l'action inverse sur un même centre nerveux*.

IDE s'étonne, et un certain nombre d'auteurs après lui qu'un convulsif surtout médullaire arrive à couper les effets d'un narcotique qui paraît cérébral.

En réalité, en étudiant la fixation nerveuse intime des dérivés de la malonylurée dans notre chapitre chimique, nous avons pu conclure de données anatomiques et cliniques, mises en évidence par CHAVANY surtout, que « dans le barbiturisme aigu le système nerveux de la vie de relation n'intervient qu'à titre tout à fait accessoire et que tout le drame se joue par l'intermédiaire du système nerveux autonome (dépresseurs de ces centres), le cerveau n'étant qu'un comparse ».

De son côté la strychnine, par le tableau symptomatique de son intoxication aiguë, nous permettait de conclure avec le même auteur, que: « comme les barbituriques, elle respecte le cortex et montre la prédominance de son action sur les formations toniques et végétatives de la base du cerveau et de l'axe encéphalique (érectrice de ces centres). Ses effets apparaissent opposés à ceux des barbituriques. Ces derniers apaisent, elle énerve. L'agitation et l'insomnie qu'elle détermine chez certains sujets dits nerveux à qui on l'administre par erreur, même à petites doses, est un exemple quotidien de ce pouvoir excitant du système sympathique ».

On ne saurait donc parler d'antidotisme car « l'antidotisme empêche l'éclosion de phénomènes pharmacodynamiques non désirés ou toxiques en s'attaquant au médicament, ou autrement dit tend à empêcher l'arrivée des composés nocifs à leur lieu d'action élective ». (ZUNZ).

2° Arguments *expérimentaux*: Les différentes expériences réalisées montrent outre l'action inverse de ces deux substances sur un même centre nerveux, la centralisation de leurs effets dans le cas d'emploi simultané, c'est le deuxième point de l'antagonisme.

I. *Expériences d'Haggard et Greenberg*. — Elles ont d'abord porté sur des rats classés en plusieurs séries. Dans un groupe, il est donné des doses croissantes de strychnine allant d'une dose non fatale à cinq fois la dose ordinairement mortelle; chaque rat reçoit la même quantité de gardénal. Pour chaque série de rats, les doses du barbiturique sont différentes.

Les résultats montrent que la dose mortelle fatale de gardénal est de 0,3 à 0,4 mgr. par gramme de rat et qu'un tiers de cette quantité nécessite pour la guérison trois fois la dose fatale de strychnine, de même avec la dose minima mortelle la survie exige quatre à cinq fois la dose fatale de strychnine. Au cours des grandes intoxications strychniques traitées par le gardénal, la guérison survient après l'administration de deux fois la dose mortelle de barbiturique.

Leurs expériences sur les chiens leur permettent de conclure en général *qu'une dose mortelle de barbitu-*

rique est neutralisée par une dose trois fois mortelles de strychnine, injectée d'un seul coup.

Qu'une dose trois fois mortelle de barbiturique peut être neutralisée par une dose quatre fois mortelle de strychnine, administrée en trois fois.

Ces auteurs concluent à un antidotisme parfait et réversible.

II. *Expériences de Barlow.* — En juin 1932, BARLOW semble atténuer la rigueur de l'affirmation précédente en concluant de ses expériences que « la strychnine dans les limites raisonnables est antidote réversible du gardénal et combat une à deux fois la dose mortelle de ce barbiturique ».

II. *Expériences d'Harvier et Antonelli.* — Ce sont les premiers travaux français sur la question; ces auteurs montrent que les souris intoxiquées par une dose mortelle de gardénal sont protégées si l'on administre aussitôt le début du sommeil deux fois la dose mortelle de strychnine.

Cependant, si l'on double la dose de barbiturique, les souris ne peuvent échapper à la mort, quelle que soit la dose de strychnine injectée par les auteurs.

III. *Expériences de Carrière, Huriez et Willoquet.* — Ces médecins ont expérimenté sur neuf lapins et deux chiens divisés en deux groupes: l'un recevant uniquement du gardénal, l'autre l'association barbiturique-strychnine.

Ils ont constaté:

« que même avec des injections de strychnine n'atteignant pas la dose mortelle, tous les animaux barbi-

turisés ont présenté des crises tétaniformes parfois généralisées et extrêmement intenses ».

« que jamais, on eut l'impression d'une neutralisation du toxique; ce n'est que quinze à seize heures plus tard, après l'injection de strychnine que l'animal sort de sa torpeur, de façon toute analogue aux animaux non traités, qui guérissent spontanément.

Il semble donc qu'il s'agisse de deux intoxications superposées; d'ailleurs l'absence de réaction rapide à des doses importantes et répétées de strychnine n'est pas du tout en faveur de « l'antidotisme véritable », avancé par HAGGARD et GREENBERG.

Il ne s'agit donc pas d'une « mise en équations rigides »; il résulte de ces observations expérimentales, que:

*Le gardénal et la strychnine sont doués d'un antagonisme prononcé, mais non mathématiquement régulier;*

*Et qu'il n'y a pas de neutralisation parfaite de doses mortelles de l'un, par les doses mortelles de l'autre; cet antagonisme est capable de variations individuelles assez accusées.*

V. Arguments thérapeutiques; les incertitudes de la strychnothérapie.

L'enthousiasme unanime, qui succéda aux premiers cas de guérisons belges, se répandit dans l'Europe entière et pendant plusieurs mois, à la suite des communications françaises de M<sup>me</sup> BERTRAND-FONTAINE, de Marcel BRULÉ, la strychnine eut tous les succès espérés d'un antidote; la technique de Ide

employée donnait des résultats constants, jamais entachés par l'intoxication strychnique.

Depuis ce temps bien des observations d'échecs, d'abus de la strychnine ont été observés, la preuve en est dans la découverte de nouveaux « antidotes » certainement moins actifs de la strychnine; ces notions l'inefficacité et de danger ruinent à elles seules la doctrine de l'antidotisme.

MM. HARVIER et ANTONELLI rapportent trois cas d'intoxication par le véronal qui ont résisté à 10, 16 et 17 centigrammes de strychnine, dans les trois cas l'intervention fut tardive et la dose de strychnine insuffisante, les auteurs signalent ces erreurs et préconisent un traitement immédiat et à doses énormes; on comprend facilement les hésitations du médecin praticien en pareille matière.

MM. Etienne BERNARD et LEROUX-ROBERT citent l'observation d'une femme de 32 ans, intoxiquée par une dose massive de gardénal où un traitement strychnique intensif fut institué (38 cgr. en trente heures); néanmoins, la mort est survenue. Les auteurs ne considèrent pas ce cas comme un échec de la méthode de Ide, mais incrimine un traitement trop tardif et trop lent. Un mois plus tard, d'OELSnitz signale à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris les résultats paradoxaux du traitement strychnique, et à ce propos RIVET et SAMBRON peuvent relater trois cas analogues.

A la limite de doses massives, tous les médecins connaissent maintenant les résultats désespérants de

RAMOND, de FLANDIN, où furent utilisés respectivement 62 et 130 centigrammes de strychnine.

A l'opposé de ces cas, où le rôle de la strychnine dans la mort est discutable malgré l'absence des signes particuliers de l'intoxication; nous relevons une observation de Jean PASCAL et DELAY où l'injection de un cgr. de strychnine seulement déclancha une crise de tétanos qui dura un quart d'heure et s'atténua.

La lecture de nos cas personnels de barbiturisme aigu est émaillée de ces réactions paradoxales; malgré l'absence de toute intoxication par l'antagoniste, malgré le retard du traitement et la méconnaissance de la dose du toxique ingéré dans plusieurs cas, les améliorations et guérisons obtenues, par leur rapidité, leur continuité, n'ont que des rapports lointains avec la dose de sulfate de strychnine utilisée.

C'est que, comme le disent FLANDIN et BERNARD, les conditions dans lesquelles la strychnine agit vis-à-vis d'une intoxication barbiturique semblent différentes dans l'expérimentation sur l'animal et en thérapeutique humaine; or, les antidotes n'ont rien à voir avec la sensibilité élective de l'individu, homme ou animal, de même qu'ils ne peuvent expliquer les ennuis de la mise en œuvre d'un traitement tardif.

### C) *La strychnothérapie proprement dite*

La technique tout entière repose sur l'interprétation de ce précepte de IDE un peu imprécis, mais facile à retenir: « Frapper vite, fort et longtemps »; nous pourrions y ajouter: « Prudemment ».

*Frapper vite*: tout le monde est d'accord à ce sujet, mais il est des cas où cette indication est impossible ou difficile à mettre en pratique quand le malade est conduit trop tard au médecin, ou quand le diagnostic est tout à fait incertain.

*Frapper fort*: dans nos services de médecine, des ampoules de sulfate de strychnine à un centigramme, sont venues remplacer celles de un milligramme; la voie intraveineuse est la plus fréquemment utilisée.

La dose initiale, à injecter d'emblée, différemment évaluée par les cliniciens doit être prudente et proportionnelle à l'intensité du coma. Dans le coma moyen, type de l'intoxication barbiturique, l'injection de 1 cgr. de strychnine intraveineux nous semble la meilleure technique, les doses de 2 à 3 cgr., ne tenant pas compte d'un état particulier d'idiosyncrasie du malade, ou d'une erreur de diagnostic toujours possibles, sont à proscrire. Il nous semble que la grande difficulté des premiers pas du traitement strychnique trouve son maximum dans les cas d'agitation du début, du stade précomateux, la plus élémentaire prudence, étant donné les notions d'antagonisme continues, nous invite à y utiliser des doses minimales (quelques milligrammes), ou de retarder l'emploi de la strychnine au profit de l'alcool ou de la coramine.

*Frapper longtemps*: le code de posologie n'existe pas, un examen clinique de chaque instant, porté sur les réflexes, la sensibilité, les troubles sphinctériens doit guider le médecin sur cet étroit chemin séparant le danger barbiturique du danger strychnique.

Si, comme plus haut, nous envisageons les formes moyennes, l'injection de 1 cgr. de l'antagoniste, toutes les heures, ou deux à trois heures, par voie intraveineuse, constitue la méthode forte et prudente; l'accroissement ou l'espacement des doses seront fonctions des circonstances.

On ne peut continuer indéfiniment le traitement strychniné, les observations d'utilisation de 50, 80, 100 cgr. et plus relatent des échecs dont la pathogénie est obscure; il nous semble avec beaucoup d'autres (FLANDIN, CARRIÈRE) que ces cas paradoxaux d'échec complet de la strychnine sont justiciables d'autres méthodes comme le carbogène, l'alcool ou la coramine, et que la dose de 30 cgr. de strychnine ne doit être dépassée qu'à bon escient (dangers de la méconnaissance d'un antagonisme partiel).

### III. — LE TRAITEMENT DU BARBITURISME AIGU PAR LA DIÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE Pyridine- $\beta$ -carbonique

Plusieurs auteurs, notamment HEINRICH, Sigismond BLOCH, Louis RAMOND, FLANDIN, ont employé la diéthylamide de l'acide pyridine- $\beta$ -carbonique ou coramine dans le barbiturisme aigu.

Ce corps chimique était utilisé depuis longtemps, sous la forme d'une spécialité de la maison Ciba, par voie buccale, sous-cutanée ou intraveineuse, comme stimulant de la respiration et de la circulation, dépourvu de toxicité; il trouvait son emploi depuis quelque temps dans toutes les intoxications coma-

teuses graves, par le gaz d'éclairage, l'oxyde de carbone.

C'est Sigismond BLOCH, qui eut le premier l'idée de l'utiliser dans le coma barbiturique; il en publia sept observations avec guérisons dans le *Journal de Médecine de Paris*, le 2 novembre 1933.

En décembre 1933, Louis RAMOND et DELAY relatèrent le cas d'un intoxiqué par le véronal ayant succombé en trois jours malgré l'injection intraveineuse de 62 cgr. de strychnine, sans sortir de son coma, en notant l'heureux effet de la coramine sur l'intoxication barbiturique et sur l'intoxication strychnique.

CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET, reprenant expérimentalement la question chez le lapin et le chien, signalent d'excellents résultats et concluent à un antagonisme barbiturique-coramine.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'utiliser uniquement la coramine chez nos malades, la strychnine ayant donné d'excellents résultats; mais il nous semble qu'un antagonisme coramine-gardénal au sens strict du mot est des plus discutable, nous considérons ce dérivé de l'acide pyridine-carbonique comme un excellent médicament eupnéïque et tonicardiaque sans plus. Avec M<sup>me</sup> BERTRAND-FONTAINE, FLANDIN nous croyons que la coramine doit faire partie du traitement adjuvant du coma barbiturique, son emploi vit de l'inefficacité ou de l'insuffisance du traitement strychnique, beaucoup plus dangereux.

#### IV. — TRAITEMENT DU BARBITURISME AIGU PAR L'ALCOOL

Il arrive quelquefois que les candidats au suicide barbiturique absorbent en même temps que le poison, une forte quantité d'alcool.

CARRIÈRE et ses élèves ont noté récemment, chez une jeune femme ayant absorbé simultanément 5 gr. de véronal et 100 cc. d'alcool à 95°, les effets particuliers de cette intoxication mixte. La malade présentait un état d'agitation extrême durant plusieurs heures, à peine coupé d'un léger sommeil, pour reprendre aussitôt; l'évolution de ce cas fut favorable spontanément.

Cet auteur rapprochant ce cas, d'une observation analogue de LELOUP d'intoxication strychnique et alcoolique simultanée, caractérisée elle aussi par l'agitation et l'évolution favorable, pensa justement à un rôle favorable de l'alcool dans le barbiturisme aigu.

Il lui parut, à la lecture de nombreuses observations, « que les alcooliques invétérés, dont les émonctoires et le parenchyme hépatique notamment sont altérés, supportent mieux que des sujets antérieurement normaux des doses même élevées de barbituriques ».

Inversement, les travaux de RAMOND et de QUENÉE avaient déjà mis en évidence, en 1930, les heureux effets des injections de somnifène au cours du *délirium tremens*.

CARRIÈRE, expérimentant sur l'animal pour vérifier et préciser ces données cliniques, constata que les

injections intraveineuses d'alcool à 30 % étaient capables de retarder l'installation du coma toxique et possédaient sur son évolution une nette influence à raison d'une injection toutes les heures, de 1 cc. de la solution, par kg. d'animal.

Ces auteurs lillois ont pu, à quelque temps de là, faire une brillante application de ces principes expérimentaux, ils vantent l'efficacité et l'inocuité parfaite de leur méthode (Académie de Médecine, 15 mai 1934).

Tout dernièrement, URECCHIA et L. DRAGOUIN ont soigné, avec succès, un alcoolique intoxiqué par 2 gr. de gardénal, à l'aide des injections d'alcool à 30 %.

Personnellement, nous ne pouvons apprécier cette méthode, avec toute la rigueur désirable, ne l'ayant employée qu'à titre d'adjuvant; mais il nous paraît paradoxal d'admettre la résistance aux barbituriques plus grande des alcooliques invétérés, à foie déficient, à la rigueur nous comprenons les bienfaits de l'éthylisme aigu.

M. le Professeur ABEL et KISSEL ont publié, dans ce sens, dans la *Revue Médicale de l'Est* du 1<sup>er</sup> juin 1934, l'observation d'un éthylique avéré, de 32 ans, ayant absorbé 1 gr. 40 seulement de gardénal. Transporté dix heures plus tard dans le service de M. le Professeur RICHON, il y meurt quatre heures plus tard malgré l'injection de tonicardiaques et de 15 mgr. de strychnine.

V. — AUTRES TRAITEMENTS DU BARBITURISME AIGU

1° *La Picrotoxine*. — En avril 1931, les Américains A.-H. MALONEY, R.-H. FITCH et A.-H. TATUM ont publié les résultats de leurs recherches assez intéressantes sur « la Picrotoxine comme antidote des intoxications barbituriques ».

Suivant ces auteurs, son action serait indéniable dans les intoxications peu durables de l'amytal, de nembutal et du pernoctone; ils ont réussi à sauver des animaux empoisonnés par ces barbituriques à l'aide d'injections intraveineuses et sous-cutanées de picrotoxine. La dose de cette substance cristallisée non azotée, tirée de la coque du Levant, nécessaire à la guérison, provoque des spasmes chez l'animal sain, il y aurait antagonisme par action inverse sur les centres vaso-moteurs et respiratoires. Une application heureuse de cet antagonisme chez l'homme a été essayé par ARNETH.

2° *L'Adrénaline*. — HUBER (Soc. Médic. Hôpital de novembre 1933) signale les bons effets des injections d'adrénaline à grosses doses (6 à 7 mgr. par vingt-quatre heures) dans les intoxications barbituriques. C'est là une médication adjuvante qui permet à la médication par la strychnine d'avoir le temps d'agir.

3° La *caféine* a donné d'excellents résultats à FLANDIN, la *lobéine* beaucoup moins; dans certains cas les inhalations d'oxygène et surtout de *carbogène*, ont bien réussi; elles sont formellement indiquées

dans les troubles respiratoires du coma, dans l'observation de FLANDIN traitée inutilement par 1 gr. 30 de strychnine l'utilisation de carbogène amena des améliorations passagères remarquables.

CARRIÈRE et ses élèves, ont appliqué dernièrement au barbiturisme aigu, l'association thérapeutique solucamphre-carbogène utilisée dans le coma oxycarboné.

4° Nous ne ferons que citer :

Le sérum glucosé hypertonique (GRENET, ISAAC-GEORGES), la transfusion sanguine (SEDALLIAN et CHAPUY); le drainage spinal partiel (PAGNIEZ, PLICHET et SALLES), suivi de l'injection d'eau distillée dans les veines. Cette dernière méthode n'est pas sans danger.

## VI. — CONDUITE A TENIR EN FACE DU COMA BARBITURIQUE

Parmi toutes ces méthodes thérapeutiques, il faut savoir choisir *vite et bien* un traitement approprié, suivant les circonstances, les inattendus, les complications; c'est une question de doigté clinique.

Voici quelques règles à suivre suivant les trois indications: viser à éliminer le poison, appliquer précocement la strychnothérapie et stimuler les forces de l'organisme. On commencera d'abord par faire un *lavage soigné de l'estomac*, surtout si l'intoxication ne date pas de plus d'une dizaine d'heures. A défaut du lavage d'estomac, une injection sous-cutanée d'apomorphine (5 mmgr. à 1 cgr.), vomitif à action

bulbaire qui peut provoquer quelques accidents, mais dont on aurait exagéré le danger.

Puis dans une intoxication grave *une saignée* de 500 gr., et on *sondera la vessie* en cas de rétention.

*Appliquer tout de suite la strychnothérapie* suivant la technique déjà étudiée, ne pas abandonner son malade avant de le voir sortir du coma, rester constamment à l'affût d'une complication cardiaque ou pulmonaire qui menacent la vie d'un barbiturique.

On mettra le malade demi-assis; il ne faut pas oublier de changer fréquemment sa position, pour éviter la congestion pulmonaire hypostatique.

La respiration s'accélère-t-elle, perçant une légère arythmie, l'utilisation d'adjuvants puissants est formellement indiquée:

*Des excitants bulbaires:* caféine, et surtout carbo-gène;

*Des tonicardiaques:* huile camphrée au mieux dérivés solubles du camphre, ouabaïne et surtout *coramine*.

En cas d'échec complet du traitement strychniné, le remplacer par la coramine et l'alcool à 30 % intra-veineux.

---

## CHAPITRE VII

### PROPHYLAXIE DU BARBITURISME AIGU

---

Nous avons suffisamment insisté dans notre introduction sur les raisons intimes, psychologiques et morales, du suicide barbiturique, pour n'y plus revenir : comme pour les grands fléaux sociaux : l'alcoolisme, l'opiomanie et la cocaïnomanie, l'éducation individuelle est le principe essentiel de la prophylaxie.

Certains ont préconisé l'instruction du grand public sur les effets de l'abus des hypnotiques, c'est une erreur certaine, qui aboutirait à l'inverse du résultat attendu : il suffit pour s'en rendre compte d'interroger les intoxiqués. Chaque fois, ils nous édifieront par leur connaissance, aussi précise qu'inattendue, du gardénal, de son pouvoir hypnotique et de ses capacités pour donner la mort sans douleur ; les faits divers journaliers, intitulés « suicide par le gardénal », « las de vivre », ou « désespoir d'amour » sont les sources où vont puiser ces déséquilibrés.

On a pu penser que les médecins servaient à une diffusion coupable de ces toxiques, en les prescrivant un peu à tort et à travers, c'est vrai une fois sur dix, dans les neuf autres cas, c'est le malade qui exige

« quelque chose pour dormir », en cas de refus, il ira trouver, tout simplement le pharmacien, plus arrangeant.

Sans doute, l'article 32 de la loi de Germinal an XI n'a jamais été abrogé et il reste interdit de délivrer un médicament sans ordonnance médicale. Mais en réalité, il n'est pas beaucoup de pharmaciens qui se refusent à donner à la personne qui le demande plusieurs cachets de véronal, un tube ou un flacon de barbiturique.

VAN NOORDEN avait essayé de tourner la difficulté d'une manière très ingénieuse en incorporant aux préparations contenant des barbituriques, des correctifs comme la Phénacétine ou le phosphate de codéine, et une quantité d'ipéca calculée de telle sorte qu'elle soit inactive aux doses thérapeutiques, mais vomitive aux doses réputées toxiques. Cette méthode reprise par CIMBAL et appliquée en Allemagne a le tort de faire absorber de l'ipéca aux épileptiques traités par le gardénal pendant des années, ce qui n'est pas sans inconvénient.

Il restait donc un seul moyen d'enrayer cette épidémie de suicides, c'était de réglementer d'une manière effective la vente des barbituriques.

En 1926, une commission a été chargée à la Société de Médecine légale d'étudier la réglementation de la vente du dial et des produits analogues, et un rapport de M. BALTHAZARD avait conclu à l'inscription du véronal et des dérivés barbituriques dans la liste des « substances dangereuses » prescrite par le décret de 1916. Cette demande renouvelée par d'autres Sociétés

visait donc à classer ces toxiques, dans le *tableau C*, comprenant les médicaments simplement dangereux, dits « à séparer » que le pharmacien est tenu seulement de munir d'une étiquette verte, portant les mots : « A employer avec précaution », de placer dans une armoire spéciale, et qu'il peut délivrer pratiquement sans ordonnance médicale.

Tel est aussi le vœu émis le 1<sup>er</sup> février 1928 par la Société de Pharmacie.

Le 6 mai 1928, l'Académie de Médecine estime « qu'en réalité les dérivés de la malonylurée ne sont pas des agents d'empoisonnement criminel, mais des médicaments employés à des doses relativement élevées et qu'ils se classent ainsi dans la « catégorie des substances dangereuses », plus que dans celles des substances vénéneuses.

« Est d'avis qu'il y a lieu d'inscrire les dérivés de la malonylurée au tableau C... »

Le 14 mai 1928, la Société de Médecine légale confirme entièrement ces conclusions.

L'empoisonnement criminel par les barbituriques est, en effet, très rare. Le criminel sait que ces poisons peuvent être retrouvés par l'examen toxicologique. Néanmoins, la récente affaire Nozière prouve que le barbiturisme criminel est possible. Ne serait-ce pas urgent, d'ailleurs, à l'heure actuelle où la fréquence du suicide barbiturique est encore accrue, de réglementer plus sévèrement la vente de ces toxiques ?

Dès décembre 1927, la Société de Thérapeutique a émis le vœu que, sans attendre l'inscription de tous

les dérivés de la malonylurée dans la pharmacopée, M. le Ministre de l'Hygiène, du Travail et de la Prévoyance Sociale, rend d'urgence un décret ordonnant l'inscription de tous ces toxiques parmi les substances vénéneuses classées dans le *tableau A*. — Nous rappelons que ce tableau, contient des médicaments comme (aconitine, digitaline, strophantine, belladone, strychnine, etc.), ne pouvant être délivrés que sur ordonnance médicale, sans limite de durée du traitement; à ce sujet, le médecin a toutes facilités pour inscrire formellement, dans son ordonnance, le renouvellement de sa prescription pour une période qu'il est seul libre de fixer.

Notons qu'une catégorie spéciale est prévue dans le tableau A par décret du 14 septembre 1934 (art. 21, paragraphe 2); les cyanures de mercure ou de potassium, l'aconitine et ses sels, la digitaline, la strophantine, la vératrine et ses sels « ne peuvent être exécutée à nouveau à moins d'indication contraire de l'auteur de la prescription » quelqu'en soit la dose.

C'est à côté de ces toxiques qu'avec notre Maître le Professeur Maurice PERRIN nous proposons de classer les dérivés barbituriques.

Enfin, la Société de Médecine de Nancy, réunie le 26 juin 1929, sous la présidence de M. le Professeur PERRIN, à la suite du rapport présenté par le Docteur AUBRY, médecin-chef de l'Asile de Maréville a émis le vœu que les barbituriques soient inscrits dans le *tableau A* parmi les substances dangereuses, dont la délivrance et le renouvellement ne peuvent être effectuées sans désignation expresse faite par le médecin.

Tous ces vœux ont été inopérants; aujourd'hui comme hier, le public se procure sans difficulté des hypnotiques barbituriques, bien que ces médicaments, coupables de suicides nombreux, soient au moins aussi dangereux que la morphine. En Angleterre et en Allemagne, à la suite des mesures qui ont été prises en ce sens, le nombre des cas de barbiturisme s'est rapidement restreint.

Nous pouvons conclure :

1° Que l'inscription au tableau B est trop rigoureuse.

*Elle* placerait les dérivés de la malonylurée à côté de toxiques stupéfiants comme l'opium, la cocaïne, le chanvre indien, limiterait leur prescription à une durée de sept jours, exigerait des ordonnances répétées, toutes conditions presque impossibles à concilier avec les besoins journaliers de l'épileptique en gardénal.

2° Que l'inscription au tableau C est insuffisante, car pratiquement elle n'apporte aucune restriction à leur vente.

3° Que l'inscription au tableau A, catégorie spéciale, est souhaitable.

Les « erreurs redoutables » dont on a parlé sont bien loin, le caractère des barbituriques est autant toxique que médicamenteux et comme le dit ROGER : « la chose pourrait contenter tout le monde ».

On ne pourrait alors obtenir un barbiturique que sur ordonnance médicale, la mention « à renouveler » permettrait d'en augmenter l'usage en cas de besoin journalier.

« A la vérité, dit FLANDIN, peu importerait le tableau, si la loi interdisant au pharmacien de vendre un médicament sans ordonnance était appliquée; et il s'agit en définitive d'une question de police plus que d'un problème de législation ».

---

## CONCLUSIONS

---

En finissant ce travail, contribution modeste à un sujet vaste, où les plus grands noms de la médecine moderne se sont déjà taillés une large part, nous avons l'impression d'avoir peu apporté et d'avoir beaucoup reçu.

La fréquence du barbiturisme aigu dans nos hôpitaux lorrains fut le premier fait qui attira notre attention; poussant plus loin nos investigations étiologiques, il nous parut intéressant de signaler les rapports indirects pouvant exister quelquefois entre la toxicomanie barbiturique et l'intoxication aiguë.

L'étude chimique de ces intoxications, nous a montré la parenté de formule de tous ces dérivés multiples de l'acide malonylurique, dont l'usage s'étend de plus en plus, comme en témoignent l'essor remarquable des anesthésiques chirurgicaux comme l'évipan. Les relations si importantes de leur toxicité et de leur pouvoir hypnotique nous ont surtout intéressé, elles donnent au thérapeute la connaissance précieuse de la « marge de sécurité ».

Nous avons pu conclure, grâce à nos observations cliniques, à ce fait très important, mis en relief tout récemment, à la fixation élective des dérivés barbituriques sur les centres végétatifs de la base du cer-

veau, notion fertile, expliquant facilement la susceptibilité très variable des intoxiqués, la pathogénie jusque-là si obscure de nombreux symptômes et permettant d'affirmer l'antagonisme discuté barbituriques-strychnine.

L'étude clinique nous a permis de distinguer d'abord l'intoxication barbiturique sans coma, les différents comas léger, profond, moyen (le plus fréquent), avec leurs prodromes et leur évolution; puis les éléments symptomatiques en particulier: les uns d'ordre neurologique, constants, comme le coma; les autres d'ordre somatique, inconstants, comme la fièvre et les accidents cutanés. Les complications pulmonaires, oculaires, cutanées nous ont paru particulièrement fréquentes et nous avons pu relever un cas remarquable de barbiturisme cutané, et un autre cas, inédit dans la littérature médicale, de développement rapide d'une tuberculose pulmonaire à la suite de barbiturisme aigu.

Les éléments du pronostic sont nombreux, mais infidèles; si la dose du poison, la fièvre, l'intensité du coma ont une réelle valeur, il nous semble, avec les auteurs modernes, qu'une thérapeutique suivie et bien adaptée a raison dans la plupart des cas d'une intoxication massive et qu'un examen constant et assidu du malade permettent d'éviter les complications pulmonaires et cardiaques.

Nous avons divisé notre diagnostic en trois étapes aussi importantes l'une que l'autre; la première: éliminer les causes diverses de comas, la seconde: rechercher systématiquement les signes cliniques pro-

pres au barbiturisme aigu; enfin la troisième: se munir d'éléments de certitude d'ordre chimique, physique ou biologique.

Le traitement strychniné constitue l'acte primordial du médecin traitant; il doit toujours être appliqué, précocement, fortement, longtemps, mais très prudemment. Il faut savoir ne pas se buter, connaître les dangers d'un antagonisme partiel, et cesser la strychnine dès qu'elle ne rend plus. D'excellents médicaments comme le carbogène, la coramine, l'alcool intraveineux peuvent amener de véritables résurrections.

Nous ne saurions trop insister sur la nécessité d'une prophylaxie individuelle, la responsabilité de la presse si souvent en jeu, et avec nos maîtres, nous pensons qu'il est extrêmement urgent d'inscrire les barbituriques au tableau A dans la catégorie des substances vénéneuses dont le renouvellement ne peuvent être effectué, sans désignation expresse faite par le médecin. Sans en espérer des résultats remarquables, souhaitons que la France suive dans cette voie l'Angleterre et l'Allemagne, comme elle a suivi la Belgique avec tant de fruits pour la strychnothérapie.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ABEL et KISSEL. — Intoxication par le gardénal. *Revue Médicale de l'Est*, 1<sup>er</sup> juin 1934, n° 11, p. 384.
- ACHARD (Ch.). — Empoisonnements barbituriques. *Journ. de Méd. et de Chir. prat.*, 25 avril 1929, p. 277.
- AUBRY. — Les intoxications par les médicaments hypnotiques. *Bull. gén. de Thérap.*, t. 181, p. 63-68, févr. 1930.
- Les intoxications par les hypnotiques. *Rev. Méd. de l'Est*, 1930, t. 58, p. 453-458. Rapport présenté à la Soc. de Médec. de Nancy, séance du 26 juin 1929.
- ALTMANN. — Valeur thérapeutique de la coramine dans l'intoxication par le véronal. *Méd. Klin.*, 28, 1498, 21 octob. 1931.
- BARIÉTY (M.). — A propos du traitement adjuvant dans les intoxications par les barbituriques : un cas d'asphyxie œdémateuse guéri par la saignée et l'ouabaïne. *Soc. Méd. des Hôp.*, p. 1270, 3 nov. 1933.
- BARRE (J.-A.), METZGER et KUHLMANN. — Etude de certains réflexes et spécialement du nystagmus provoqué dans un cas de sommeil pathologique. *Revue d'Oto-neuro-oph.*, 8, 742-747, décembre 1930.
- BÉLIARD, LEBOURG (L.) et BONNET (G.). — Considérations sur deux cas d'intoxication barbiturique. *Sci. Méd. pratique*, n° 6, 15 mars 1933, p. 226.
- BERTRAND-FONTAINE (M<sup>me</sup>) et CLAAS. — Intoxication par une dose massive de véronal. Traitement strychnique intensif. Guérison. Discussion : MM. Flandin, Pagniez, Duvoir. *Bull. et Mém. Soc. des Hôp. de Paris*, 27 oct. 1933, p. 1177-1183.

- BRULE (M.). — Intoxication par le gardénal traitée par les hautes doses de strychnine. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1933; p. 1928, 10 nov. 1933, n° 28.
- BLOCH (Sigismond). — Le traitement antidote de certaines intoxications par la coramine. *Journ. de Méd. de Paris*, 2 nov. 1933.
- BUSQUET. — Intoxication barbiturique. Soc. de Thérap., 9 nov. 1927.
- CARRIÈRE (G.), HURIEZ (C.) et WILLOQUET (P.). — Le barbiturisme aigu et les antidotismes: gardénal-strychnine, gardénal-coramine, gardénal-alcool. Travail de la Clinique médic. de l'Hôp. St-Sauveur, à Lille, 1934.
- CARTEAUD (A.). — « Les Véronals ». *Pratique Médico-Chirurgic.* (3<sup>e</sup> P.M.C., 1931, tome VIII, p. 1029-1034.
- CAUSSADE et TARDIEU. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée. Soc. Méd. des Hôp. Paris, 27 févr. 1925.
- CAUSSADE, TARDIEU et LEJARS. — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents cutanés et muqueux du barbiturisme. Soc. Méd. des Hôp. Paris, p. 1483, 27 nov. 1925.
- CAUSSADE, TARDIEU et LACAPÈRE (J.). — Toxidermie au Luminal ayant simulé la rougeole. Soc. Méd. des Hôp., 3 juillet 1925.
- CHAVANY. — *Revue de Neurologie*, juin 1929. Réflexion sur l'épilepsie et son traitement. *Journ. de Méd. et de Chir. prat.*, 10 juin 1931.
- CHAVANY et VANNIER. — Accidents consécutifs à l'administration de certains sédatifs nerveux. Toxidermie barbiturique à type d'érythème scarlatinoforme infiltré. *Prog. Méd.*, 12 oct. 1929.
- CHAVANY. — Le barbiturisme aigu. Toxicose neuro-végétative. *Presse Méd.*, 5 décembre 1934, n° 97, p. 1057.
- CORNIL et LEGRY. — Erythèmes scarlatiniformes chez les épileptiques consécutifs au traitement par le gardénal. Soc. Méd. de Nancy, juillet 1925; *Progrès Médic.*, Paris, 1925, n° 70.

- COSTE (F.) et BOLGERT (M.). — Ulcérations dues aux barbituriques. Soc. Méd. des Hôp. Paris, p. 779, 9 juin 1933.
- COUTIÈRE (J.). — De la détermination des constantes de toxicité et d'activité de quelques dérivés de la série barbiturique. Imprimerie Danzig, Paris, 1931.
- COUTIÈRE (I.) et LAUNOY. — Etalonnage de la toxicité de quelques hypnotiques de la série barbiturique. *Bull. de l'Ac. de Médec.*; séance du 16 juin 1931.
- CRÉTEUR. — A propos des empoisonnements par véronal et autres dérivés de la série barbiturique. *Arch. Méd. belges*, t. 84, p. 735-736, nov. 1931.
- DARGOIN et DARRE. — Un cas d'intoxication aiguë par le dial et un cas mortel par le véronal et dial. Soc. Méd. des Hôp., p. 1392, 21 oct. 1927.
- DESODT (C.). — Les barbituriques. Leur toxicologie. Thèse pharm. Lille, 1933.
- DEUQUET (A.). — Traitement de l'intoxication barbiturique par les injections intraveineuses de strychnine. Thèse Paris, 21 mars 1934.
- DREYFUS (G.). — La fièvre barbiturique. *L'Hôpital*, janvier 1928, p. 50.
- DIMITRESCU et MANTE. — Intoxication aiguë par le véronal. Double congestion pneumonique et collapsus cardiaque. Soc. Méd. Hôp., 9-12, Bucarest, janvier 1927.
- DUVOIR, POLLET (L.) et CHAPIREAU (P.). — A propos des lésions pulmonaires des intoxications aiguës par les barbituriques. Soc. Méd. Hôp. Paris, 26 janvier 1934.
- ESBACH (H.). — Intoxication par le gardénal, guérison par des injections de strychnine à haute dose. Soc. Méd. des Hôp. Paris, p. 1183, 27 oct. 1933.
- FABRE (E.). — Les manifestations cutanées du barbiturisme. Thèse Paris, 1933, n° 626.
- FABRE (R.) et FREDET (P.). — Contribution à l'étude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés barbituriques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, p. 1071-1084, Paris, 1925.

- FLAVIEN, THOMAS (A.), JOLY (P.), CARLOTTI (J.-P.) et  
MICHON DE LAROCHE. — Étude de rétroaction sensorielle  
chez le chien dans des cas mixtes par le symp-  
tôme. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 6 mai 1952.
- FLAVIEN, JOLY et CARLOTTI. — La signification  
que de la fièvre et des réactions fébriles dans les  
intoxications médicamenteuses. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*  
9 1951, 17 nov. 1952.
- FLORENT et BERNARD. — Note sur la pathologie de la strychnine  
chez les rongeurs. *Soc. Méd. des Hôp. Paris* p.  
1951, 9 déc. 1952.
- FLORENT, BERNARD, JOLY et BERNARD. — L'histo-  
logie de la strychnine chez le chien. *Soc. Méd. des Hôp. Paris* p.  
1951, 9 déc. 1952.
- FLAVIEN (A.), JOLY (P.) et BERNARD (Y.). — L'histo-  
logie par le symptôme. *Soc. Méd. des Hôp. Paris* 1952.
- FLORENT (P.) et FLORENT (P.). — Étude de la localisation dans  
l'organisme des toxiques agissant de la neurologie. *R. Acad. des Sciences*, 1952, 19-21, Paris, 1952.
- FLORENT (P.). — Étude de l'intoxication par le venant.  
*Revue méd. de la Suisse romande* p. 1952-54, 1952.
- GOWER (W.-L.) et TAYLOR (A.-L.). — Étude et tolérance  
individuelle dans l'intoxication expérimentale par le  
strychnine. *J. Pharmacology and exp. ther.*, 57, 66, 1952, déc.  
1952.
- HALLARD (H.-W.) et GARDINER (L.-A.). — Actions de  
l'intoxication strychnine. *Ann. et Rev. Med. Assoc.*,  
n° 12, 2 avril 1952, p. 1952.
- HARRISON (P.). — Les intoxications médicamenteuses et leur  
traitement. *Séminaire des Hôpitaux de Paris*, 17 mars 1952.  
p. 1952.
- HARRISON (P.) et ANTONELLI (J.). — Note sur le traitement  
par la strychnine des intoxications médicamenteuses. *Séminaire*  
méd. Marc Remy-François. *R. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 1952, p. 1952.

HEINRICH. — La coramine dans le traitement de l'intoxication barbiturique. *Münich Med. Woch.*, 7 avril 1933.

HEUYER et LE GUILLANT. — De quelques toxicomanies nouvelles. *Hygiène médicale*, mars 1930.

HUBER (J.). — Les médications adjuvantes dans la thérapeutique de l'intoxication par les barbituriques. Les injections d'adrénaline à hautes doses. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1933, p. 1269.

IDE (M.). — Antidotisme gardénal-strychnine. *Gazette Méd. de l'Est*, 1<sup>er</sup> juin 1933, p. 398.

ISAAC-GEORGES (P.). — Guérison soudaine d'une intoxication barbiturique par une injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3 nov. 1933, p. 1271.

IVANOFF. — Véronalisme simulant la léthargie hystérique. *Journ. russe de Neurologie et de Psychiatrie*, 1909, n° 9, p. 125-139.

JACQUET et DELARUE. — Intoxication fébrile par le dial. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 21 juill. 1927.

JACQUET (P.). — La fièvre barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, p. 1466.

JANKOWITCH (L.). — Altération microscopique du système nerveux central après intoxication par le luminal. *Monatschr. f. Psych. und Neurol.*, 84, 15-38, oct. 1932.

JAUSION (H.). — Les phénomènes de photo-sensibilisation en pathologie humaine. Soc. de Pathol. comparée, 7 déc. 1926 et 20 janv. 1927.

JOHNSON (C.-A.), LUCKARDT (A. et B.) et LIDTHILL (J.-A.). — Contrôle de l'anesthésie et de l'intoxication barbiturique par la diurèse. *J. of A. M. A.*, 95, 23 août 1930, p. 76.

KEMPF, CALLUM (Mac) et ZERFAS. — Un traitement efficace de l'intoxication par la strychnine. Relation de onze cas. *Journ. of. A. M. Assoc.*, 25 févr. 1933.

- KOHN. — Action de la thyroxine dans les intoxications par les hypnotiques. *Klin. Woch.*, 25 juin 1932; *Pr. Méd.*, 30 juill. 1932.
- KOHN, ABREST, CAPUS, DESOILLE (L.) et VILLARD (R.). — Deux nouveaux cas d'intoxications massives par dérivés barbituriques avec formation des dérivés cyanhydriques dans le sang. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 261, 24 févr. 1930, et *C. R. Académie des Sciences*, p. 281, 1930.
- LAEDERICH (L.) et BERNARD-PICHON (M<sup>me</sup> J.). — Dermide bulbo-ulcéreuse et polynévrite par intoxication barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 nov. 1933, p. 1413.
- LAIGNEL-LAVASTINE et BIDOU (St.). — Intoxication par le dial. Traitement strychné. Guérison. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 1624, 15 déc. 1933.
- LE GUILLANT. — La toxicomanie barbiturique. Thèse Paris, 1930.
- LE LOUPP. — Les accidents dus aux barbituriques. Thèse Paris, 1934.
- LHERMITTE et PARTURIER. — Sur un cas d'intoxication par la tétra hydro-gardénal ou phanodorme. Localisation du toxique sur l'appareil méso-diencephalique. *Rev. Neurol.*, 2, 570-573, nov. 1930.
- LHERMITTE (J.), LÉVY (G.) et TRELLES (J.-O.). — L'hallucinoïse pédoculaire par l'intoxication à l'aide de plusieurs somnifères. *Revue Neurologique*, 1932, p. 382.
- LOGRE. — Intoxication barbiturique. *Bull. méd.*, 26 août 1933, n° 33, p. 556-558.
- MAC LEOD (E.). — Empoisonnement aigu par le véronal simulant l'encéphalite léthargique. *Med. Record.*, t. XCVIII, p. 985, New-York, 1920.
- MAILLARD (G.), LÉVY (Fr.) et FIEHER (A.). — Les éruptions dues aux dérivés barbituriques, en particulier au cours du traitement de l'épilepsie. *Monde Méd.*, 1<sup>er</sup> févr. 1933, p. 74.

- MALONEY (A.), FITCH (R.-H.) et TATUM. — La picrotoxine comme antidote dans l'intoxication aiguë par les barbituriques d'action brève. *J. Pharm. and Exp. Thérap.*, 41, 465-482, avril 1931.
- MILIAN et LENORMAND. — Erythème après véronal. Soc. franç. de Dermatologie, mai 1927, p. 164.
- MOREAU (R.) et STERNE (J.). — Etude critique du traitement des intoxications barbituriques par la strychnine. *Science méd. pratique*, 1934, p. 156.
- MOURIQUAND (G.) et SEDAILLAN. — Intoxication par le gardénal. Action de la transfusion. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon; séance du 25 mars 1930.
- OELSINITZ (d'), BALESTRE, BRUGNÈRE et RAIBAUDI. — Effets paradoxaux de la strychnine à hautes doses dans deux cas simultanés d'intoxication barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 31, 11 déc. 1933, p. 1758.
- OGIER et KOHN-ABREST. — Traité de Toxicologie, t. II.
- ORTNER. — Traitement de l'empoisonnement par le véronal. *Wien. Med. Woch.*, n° 73, 1923, p. 631.
- PAGET, DAVID et DESODT. — Recherches sur l'identification et l'élimination des composés barbituriques. *Journ. des Sciences méd. de Lille*, n° 3, janv. 1933; Soc. Anat. clin. de Lille, séance du 6 déc. 1932; *Journ. des Sciences méd. de Lille*, n° 50, 11 déc. 1932.
- PAGET et DESODT. — Quelques réactions des barbituriques. *Bull. des Sciences pharmacologiques*, oct. 1932.
- PAGNIEZ (Ph.), PLICHET (A.) et SALLES (P.). — A propos du traitement des intoxications par les barbituriques. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 31, 1933, p. 1451.
- PARAF et BERNARD. — Intoxication strychnique grave guérie par l'administration intraveineuse à doses massives d'un barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 nov. 1933, p. 1324.
- PARAF, DELAY et MACREZ. — Les accidents du traitement strychniné et l'intoxication barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp.*, p. 1462, n° 31, 17 déc. 1933.

- PERRIN (Maurice et CUÉNOT (Alain). — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie. Extrait du *Journ. de Physiologie et de Pathol générale*: t. XXIX, n° 3, 1931, p. 478-737; t. XXX, n° 1, 1932, p. 88-109.
- PÉTRI (E.). — Anatomie pathologique du cerveau dans l'intoxication aiguë par le véronal. *Virchow Arch. f. pathol. Anat.*, 284, 84-91, 1932.
- RAMOND (Louis). — Intoxication aiguë par les dérivés de l'acide barbiturique. *Conférences de Clinique méd. prat.*, t. XI, p. 320, Vigot, édit.
- RAMOND (Louis) et DELAY (J.). — A propos du traitement des empoisonnements barbituriques. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1<sup>er</sup> déc. 1933, p. 1464.
- RIVET (L.) et SAMBRON (J.). — A propos des intoxications barbituriques et spécialement de la fièvre barbiturique. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1933, p. 1460.
- Amaurose toxique passagère suivie de chloropsie à la suite d'un coma barbiturique traité par la strychnine. *Id.*, 1934, p. 17.
- ROGER (Henri). — Les intoxications par les barbituriques. *Questions médic. d'actualité*, n°s 9 et 10, sept. et oct. 1934.
- SANTENOISE et VIDACOWITCH. — Contribution physiologique à l'étude des psychoses d'intoxication. *Ann. més. Psych.*, juillet 1933.
- SCHWAB (Ernst). — A propos de la question de la localisation du centre du sommeil. *Munchener Med. Wochenschr.*, n° 3, 15 janv. 1932, p. 94-95.
- SEBESTIEN. — Intoxication aiguë par le gardénal guérie après huit jours. *Bucaresti Méd.*, 4, 104-105, 1932.
- STRYZOWSKI (G.). — Considérations toxicologiques sur la constatation du barbital dans les viscères humains. *Ann. de Méd. légale, de crimin. et de police scientifique*, févr. 1933, n° 2.
- TRELLES (J.-C.) et LAGACHE (D.). — Intoxication barbiturique récidivante s'accompagnant d'hallucinoses pédonculaires. *Ann. méd. Psychol.*, 90, 565-572, mai 1932.

- TRÉMOLIÈRES et TARDIEU. — Le rôle du foie dans l'intoxication par le véronal. *Bull. Médic.*, 28 sept. 1927.
- TRÉMOLIÈRES, TARDIEU et CARTEAUD. — Les lésions hépatiques du barbiturisme. *Bull. Acad. de Médecine*, 18 déc. 1928.
- VALLON (Ch.) et BESSIÈRE. — Véronalisme. *Encéphale*, mars 1913.
- VANIER (J.). — Les érythèmes barbituriques. *Journ. de Méd. et de Chir. pratique*, 25 juill. 1930, p. 509.
- VILLARET (M.), BITH (H.) et DESOILLE (H.). — Ulcérations cutanées dues aux barbituriques. *Paris Médical*, 2, 340-341, 29 oct. 1932.
- WALKER (H.). — Barbital. Ses emplois. Ses abus. *U. S. Navy, M. Bull.*, 28, 327-335, avril 1930.
- WELLS. — Intoxication véronolique aiguë. *Brit. Med. Journ.*, 5 nov. 1927.
- ZUNZ. — Pharmacodynamie spéciale.
- 

VU :

Nancy, le 14 décembre 1934.

*Le Président de Thèse,*

M. PERRIN.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 21 décembre 1934.

*Le Doyen de la Faculté de Médecine,*

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 22 décembre 1934.

*Le Recteur de l'Académie,*

L. BRUNTZ,

*Président du Conseil de l'Université.*



## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                               | Pages |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION .....                                                                            | 7     |
| CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique</i> .....                                                   | 13    |
| CHAPITRE II. — <i>Etude chimique et fixation nerveuse<br/>des dérivés barbituriques</i> ..... | 17    |
| CHAPITRE III. — <i>Description clinique de l'intoxication<br/>barbiturique aiguë</i> .....    | 31    |
| Observation I .....                                                                           | 35    |
| — II .....                                                                                    | 39    |
| — III .....                                                                                   | 42    |
| — IV .....                                                                                    | 46    |
| — V .....                                                                                     | 47    |
| — VI .....                                                                                    | 49    |
| — VII .....                                                                                   | 57    |
| CHAPITRE IV. — <i>Evolution et pronostic du barbitu-<br/>risme aigu</i> .....                 | 62    |
| Observation VIII .....                                                                        | 65    |

|                                                                   | Pages |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| CHAPITRE V. — <i>Diagnostic du barbiturisme aigu</i> . . . . .    | 71    |
| CHAPITRE VI. — <i>Traitement du barbiturisme aigu</i> . . . . .   | 83    |
| CHAPITRE VII. — <i>Prophylaxie du barbiturisme aigu</i> . . . . . | 104   |
| CONCLUSIONS . . . . .                                             | 110   |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                           | 113   |

---











